

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und
einer platinbasierten Chemotherapie zur
Erstlinienbehandlung des metastasierten
nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne
sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive
Mutationen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	32
4.2 Methodik.....	40
4.2.1 Fragestellung.....	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	102

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	102
4.3.1.3.1.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	105
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	108
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Tumoransprechen – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	113
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	116
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	141
4.3.1.3.1.6	Verträglichkeit – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	148
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	189
4.3.1.3.2.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	202
4.3.1.3.2.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	208
4.3.1.3.2.3	Morbidität: Tumoransprechen – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	208
4.3.1.3.2.4	Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	208
4.3.1.3.2.5	Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	222
4.3.1.3.2.6	Verträglichkeit – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	226
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	250
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	251
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	251
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	251
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	252
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche(Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	254
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	257
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	258
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	260
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	261

4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	261
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	275
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	276
4.3.2.1.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	279
4.3.2.1.3.2	Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	285
4.3.2.1.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	295
4.3.2.1.5	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	295
4.3.2.2	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	296
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	296
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	296
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	299
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	301
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	303
4.3.2.2.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	305
4.3.2.2.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	307
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	307
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	327
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	328
4.3.2.2.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	330
4.3.2.2.3.2	Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	339
4.3.2.2.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	361
4.3.2.2.5	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	361
4.3.2.3	Nicht randomisierte vergleichende Studien	362
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	362

4.3.2.3.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	363
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	364
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	364
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	365
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	365
4.3.2.4	Weitere Untersuchungen.....	366
4.3.2.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	366
4.3.2.4.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	366
4.3.2.4.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	367
4.3.2.4.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	367
4.3.2.4.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	368
4.3.2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	368
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	368
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	368
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	371
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	380
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	381
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	381
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	382
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	382
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	383
4.6	Referenzliste.....	385
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		393
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		403
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		408
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		410
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		543
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		600

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	36
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und der KEYNOTE-Studien sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024- und KEYNOTE-042) (Populationen mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	37
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie)	43
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)	44
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie)	45
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression \geq 50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie)	47
Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression \geq 50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab)	48
Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression \geq 50% (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie)	49
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON).....	86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON)	88
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Population mit einer PD-L1-Expression <50% – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON).....	89
Tabelle 4-17: Disposition in der POSEIDON-Studie (Population mit einer PD-L1-Expression <50%) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-18: Beobachtungsdauern in der POSEIDON-Studie (Population mit einer PD-L1-Expression <50%) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	101
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%) ..	102
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	105
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	106
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	107
Tabelle 4-24: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	109
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	110
Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%) ..	111
Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%) ..	112
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Tumoransprechen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	114
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	114
Tabelle 4-30: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	115
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Symptomatik und Gesundheitszustand (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	116
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik und Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	119

Tabelle 4-33: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	120
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%) ..	126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%) ..	132
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	138
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	140
Tabelle 4-38: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	141
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	142
Tabelle 4-40: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	143
Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	148
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	150
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%) ..	151
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	155
Tabelle 4-45: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	159
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	168
Tabelle 4-47: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	172

Tabelle 4-48: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	175
Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	178
Tabelle 4-50: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	192
Tabelle 4-51: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	196
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	202
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	208
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	212
Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	217
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 aus der RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	222
Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	226
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	235
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	238
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	248
Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	252
Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie.....	253
Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	257

Tabelle 4-64: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	258
Tabelle 4-65: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	259
Tabelle 4-66: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	259
Tabelle 4-67: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	261
Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	263
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	265
Tabelle 4-70: Charakterisierung der jeweiligen Studienpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)	267
Tabelle 4-71: Beobachtungsdauern der jeweiligen Studienpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)	270
Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich (POSEIDON, CA209-9LA)	276
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	276
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, CA209-9LA)	279
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesamtüberleben (POSEIDON, CA209-9LA)	280
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)	281
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	282
Tabelle 4-78: Ergebnis zu Gesamtmortalität im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + CTx und Nivolumab + Ipilimumab + CTx (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	284
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, CA209-9LA)	285
Tabelle 4-80: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte (POSEIDON, CA209-9LA)	286
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)	288

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	289
Tabelle 4-83: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Population mit einer PD-L1-Expression <50%).....	294
Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	298
Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie.....	299
Tabelle 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	302
Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	303
Tabelle 4-88: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	304
Tabelle 4-89: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	304
Tabelle 4-90: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	306
Tabelle 4-91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	308
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	312
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50% – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	315
Tabelle 4-94: Beobachtungsdauern der Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50% – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	318
Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%)	327
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%).....	328
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042).....	331

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Gesamtüberleben (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	332
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	333
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)	334
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$).....	335
Tabelle 4-102: Ergebnis zu Gesamtüberleben im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)	338
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	339
Tabelle 4-104: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	340
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)	341
Tabelle 4-106: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$).....	342
Tabelle 4-107: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)	345
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)	357
Tabelle 4-109: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$).....	358
Tabelle 4-110: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (plattenepithelial) [Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$]).....	359
Tabelle 4-111: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-042 (nicht-plattenepithelial) [Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$]).....	360
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	363
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	364
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	364

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	365
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	367
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	367
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)	374
Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und der KEYNOTE-Studien sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024- und KEYNOTE-042) (Populationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)	377
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	381
Tabelle 4-121 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	394
Tabelle 4-122 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	395
Tabelle 4-123 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	395
Tabelle 4-124 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)	396
Tabelle 4-125 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)	397
Tabelle 4-126 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)	398
Tabelle 4-127 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab)	399
Tabelle 4-128 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab)	400
Tabelle 4-129 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab)	401
Tabelle 4-130 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 <50%).....	410
Tabelle 4-131 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 $\geq 50\%$).....	431
Tabelle 4-132 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 <50%)	452
Tabelle 4-133 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 $\geq 50\%$)	473

Tabelle 4-134 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Population PD-L1 <50%)	493
Tabelle 4-135 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Population PD-L1 ≥50%)	501
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die POSEIDON-Studie	544
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9LA	560
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE-024	571
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE-042 (inkl. KEYNOTE-042-CHINA).....	585
Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die POSEIDON-Studie	601
Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9LA.....	612
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE-024.....	618
Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE-042.....	623

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population PD-L1-Expression <50%.....	80
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population mit einer PD-L1-Expression \geq 50%.....	81
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022).....	108
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 24. Juli 2019).....	112
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	113
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	127
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	128
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	128
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	129
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	129
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	130
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	130
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	131
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	131
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	133
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	134
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	134
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	135
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	135
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	136
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	136
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	137
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus	

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	137
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	138
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	139
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	141
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	144
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	145
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	146
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	146
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	147
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	147
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	153
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	154

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	154
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	155
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	157
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	157
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	158
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	204
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	205
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022).....	205
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Nichtraucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022).....	206
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der ehemaligen Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022).....	206
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	207
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	207
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der	

Subgruppe der Patient:innen mit PD-L1-Status <1% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	210
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen mit PD-L1-Status \geq 1% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	210
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der männlichen Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	211
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der weiblichen Patientinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	211
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	214
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Nichtraucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	214
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der ehemaligen Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	215
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen mit Hirnmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	215
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen ohne Hirnmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	216
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen mit Krankheitsschwere Stadium IVA aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	216
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen mit Krankheitsstadium IVB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	217
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der männlichen Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	219
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der weiblichen Patientinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	220
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	220
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	221
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	221
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	222
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	224
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)	224
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	225

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Nichtraucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	225
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der ehemaligen Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021).....	226
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen ohne Hirnmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	229
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	230
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	230
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	231
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	231
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit nab-Paclitaxel als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	232
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit Pemetrexed als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	232
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit Gemcitabin als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	233
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	233

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	234
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	234
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)	235
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Subgruppe der Patient:innen mit normalem (0) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	237
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse der Subgruppe der Patient:innen mit abnormalem (≥ 1) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	237
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	238
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (SOC: Gefäßerkrankungen) der Subgruppe der Patient:innen < 65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	241
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (SOC: Gefäßerkrankungen) der Subgruppe der Patient:innen ≥ 65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	242
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	242
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	243
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen mit normalem (0) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	243

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen mit abnormalem (≥ 1) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	244
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	244
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	245
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit Pemetrexed als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	245
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit Gemcitabin als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	246
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	247
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	247
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	249
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	250
Abbildung 98: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich für die Population PD-L1-Expression $< 50\%$	255
Abbildung 99: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich für die Population PD-L1-Expression $< 50\%$..	256

Abbildung 100: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	280
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020).....	283
Abbildung 102: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	285
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020).....	290
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch aufgrund UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020).....	291
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020).	292
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für SUE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020).....	293
Abbildung 107: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$	300
Abbildung 108: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$	301
Abbildung 109: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	331
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022).....	335
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016).....	336
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018).....	337
Abbildung 113: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 26. Februar 2018], Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$) [59]	338
Abbildung 114: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	339
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)	343

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	344
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021).....	344
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022).....	345
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016).....	349
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042 (plattenepithelial); TPC-Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018).....	350
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Populationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016)	351
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042 (plattenepithelial); TPC-Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018).....	352
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate SUE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016).....	353
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate SUE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042 (plattenepithelial); TPC-Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018).....	354
Abbildung 125: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtrate UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])	355
Abbildung 126: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund von UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])	355
Abbildung 127: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])	356
Abbildung 128: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtrate SUE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])	356
Abbildung 129: Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 (plattenepithelial) [Datenschnitt: 26. Februar 2018]).....	357

Abbildung 130: Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtrate SUE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 (plattenepithel) [Datenschnitt: 26. Februar 2018]).....	358
Abbildung 131: <i>Flow-Chart</i> der POSEIDON-Studie	560
Abbildung 132: <i>Flow-Chart</i> der Studie CA209-9LA	570
Abbildung 133: <i>Flow-Chart</i> der Studie KEYNOTE-024	584
Abbildung 134: <i>Flow-Chart</i> der Studie KEYNOTE-042	598
Abbildung 135: <i>Flow-Chart</i> der Studie KEYNOTE-042 China-Erweiterungsstudie	599

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (<i>Anti-Drug Antibody</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen
APaT	<i>All-Participants-as-Treated</i>
APF12	Anteil lebender Patient:innen ohne Progression 12 Monate nach Randomisierung (<i>Proportion of Patients Alive and Progression Free at 12 Months from Randomization</i>)
AST	Aspartataminotransferase
ASaT	<i>All Subjects as Treated</i>
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>Area under the Curve</i>)
BICR	<i>Zentrales, verblindetes unabhängiges Komitee (Blinded Independent Central Review)</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BMS	Bristol-Myers-Squibb
BOR	Bestes objektives Ansprechen (<i>Best Overall Response</i>)
bTMB	<i>Blood Tumor Mutational Burden</i>
cLDA	<i>Constrained Longitudinal Data Analysis</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSP	Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4</i>
CT	Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
CTx	Platinbasierte Chemotherapie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)
ECOG-PS	<i>European Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
eDMC	<i>External Data Monitoring Committee</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen (<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen (<i>HBV Surface Antigen</i>)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (<i>Interstitial Lung Disease</i>)
INR	<i>International Normalized Ratio</i>

Abkürzung	Bedeutung
IP	<i>Investigational Product</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irRC	<i>Immune-related Response Criteria</i>
IRT	Interaktive Antworttechnologie (<i>Interactive Response Technology</i>)
ITT	<i>Intention To Treat</i>
i.v.	Intravenös
IVRS/IWRS	<i>Interactive Voice/Web Response System</i>
k. A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LCSS	<i>Lung Cancer Symptom Scale</i>
MAR	<i>Missing at Random</i>
Max	Maximum
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mFAS	<i>Modified Full Analysis Set</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MRI/MRT	Magnetresonanztomografie
mSAS	<i>Modified Safety Analysis Set</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NA	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
NB	Nicht berechenbar
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

Abkürzung	Bedeutung
NE	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non Small Cell Lung Carcinoma</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Objektive Ansprechrate (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand-1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2 (<i>Progression-free Survival 2</i>)
PGIC	<i>Patient's Global Impression of Change</i>
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
PRO	<i>Patient-Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>
Q-TWiST	<i>Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity</i>
RANK-L	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RPSFT	<i>Rank-Preserving Structural Failure Time</i>
RR	Relatives Risiko
SAG	<i>Scientific Advisory Group for Oncology</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
TC	<i>Tumor Cells</i>
TPC	<i>Treatment of Physician's Choice</i>
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSH	<i>Thyreoida-stimulierendes Hormon</i>
TTE	<i>Time To Event</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	Obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
WT	Wildtyp
ZNS	Zentralnervensystem

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.

Das Therapieregime Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie) entspricht dem Therapieregime Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie (Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie). Im Folgenden sind diese Formulierungen daher gleichbedeutend.

Fragestellung

Tremelimumab (Tremelimumab-AstraZeneca) in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non Small Cell Lung Carcinoma*, NSCLC) ohne sensibilisierende *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-Mutationen oder *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK)-positive Mutationen.

Das vorliegende Dossier adressiert die Frage nach Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie in der oben aufgeführten Indikation gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Hierfür werden in Abhängigkeit von der *Programmed Death-Ligand-1* (PD-L1)-Expression zwei Populationen betrachtet:

Fragestellung 1: Population der Patient:innen mit einem PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) <50% (im Folgenden PD-L1-Expression <50%)

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Evidenz wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997) gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie dargestellt. Die Ergebnisse der POSEIDON-Studie gegenüber platinbasierter Chemotherapie werden supportiv dargestellt.

Fragestellung 2: Population der Patient:innen mit einem PD-L1 TPS \geq 50% (im Folgenden PD-L1-Expression \geq 50%)

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Evidenz wird auch hier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie dargestellt.

Datenquellen

Die für die Beantwortung der Fragestellungen herangezogenen Studien wurden gemäß den Vorgaben unter Abschnitt 4.2.3 durch Recherchen in medizinischen Datenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

Mittels der in Abschnitt 4.3.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.2.1 dokumentierten Literaturrecherchen und Studienregistersuchen wurde die zulassungsrelevante, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie POSEIDON (D419MC00004) als einzige bewertungsrelevante Studie für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert. Für das vorliegende Dossier wurde der relevante Studienarm Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie herangezogen.

Fragestellung 1: Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%

Als bewertungsrelevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie wurde die CA209-9LA-Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.5).

Für das Gesamtüberleben sowie für die unerwünschten Ereignisse (UE) wurde der Datenschnitt vom 09. März 2020 herangezogen. Die Ergebnisse für die CA209-9LA-Studie wurden der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder aus Modul 4 der Nutzenbewertung für Nivolumab in der Indikation metastasiertes NSCLC entnommen. Die hier dargestellten Daten der POSEIDON-Studie basieren auf den Datenschnitten vom 12. März 2021 (progressionsfreies Überleben 2 [*Progression-free Survival 2*, PFS2], objektive Ansprechrates [*Overall Response Rate*, ORR], *Patient-Reported Outcome* [PRO]-Endpunkte), 24. Juli 2019 (PFS), 25. Oktober 2021 (UE, Behandlungsabbruch aufgrund von UE, UE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad ≥ 3], UE von speziellem Interesse [UESI], UESI [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie 11. März 2022 (OS, schwerwiegende UE [SUE], schwerwiegende UESI [SUESI]).

Fragestellung 2: Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Als bewertungsrelevante Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab wurden die KEYNOTE-024-Studie sowie die KEYNOTE-042-Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1.5).

Für das Gesamtüberleben (OS) sowie für die unerwünschten Ereignisse wurde für die KEYNOTE-024-Studie der Datenschnitt vom 09. Mai 2016 herangezogen. Die Ergebnisse für die KEYNOTE-024-Studie wurden der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab in der Indikation NSCLC entnommen. Für die KEYNOTE-042-Studie wurde für das Gesamtüberleben der Datenschnitt vom 26. Februar 2018 herangezogen, für die unerwünschten Ereignisse der Datenschnitt vom 26. Februar 2018 (platteneithelial) und der Datenschnitt vom 04. September 2018 (nicht-platteneithelial). Die Ergebnisse für die KEYNOTE-042-Studie wurden aus der Nutzenbewertung des IQWiG oder aus Modul 4 der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab und Atezolizumab in der Indikation NSCLC entnommen.

Die hier dargestellten Daten der POSEIDON-Studie basieren auf den Datenschnitten vom 12. März 2021 (PFS2, ORR, PRO-Endpunkte), 24. Juli 2019 (PFS), 25. Oktober 2021 (UE, Behandlungsabbruch aufgrund von UE, UE [CTCAE-Grad ≥ 3], UESI, UESI [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie 11. März 2022 (OS, SUE, SUESI).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements* (siehe Anhang 4-E) genügen und für die Beantwortung der Fragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 (Suche nach randomisierten kontrollierten Studien [*Randomised Controlled Trial*, RCT]) sowie Tabelle 4-5 und Tabelle 4-8 (Suche nach RCT für den indirekten Vergleich) zusammengefasst.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte (Gesamtüberleben und Verträglichkeit) entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F.

Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus werden aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte nicht herangezogen. Jeder der betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Sowohl die POSEIDON- als auch die CA209-9LA-Studie sowie die KEYNOTE-024-Studie und die KEYNOTE-042-Studie sind randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studien. Diese gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* durchgeführten RCT der Phase-III entsprechen grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für RCT. Die Studien weisen in ihren strukturellen Merkmalen eine hinreichende Vergleichbarkeit auf, sodass sie zur Ableitung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind.

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz lässt sich, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit für den indirekten Vergleich, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, sofern keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen. Somit sind die eingeschlossenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Patient:innen mit NSCLC im metastasierten Stadium (Patient:innen im *Union for International Cancer Control* [UICC]-Stadium IVA und IVB, je nachdem, ob Fernmetastasen in verschiedenen Körperregionen existieren) befinden sich in einer palliativen Behandlungssituation. Die Verlängerung der Lebenszeit ist daher das vorrangige Therapieziel, gleichzeitig sollen der Allgemeinzustand und die Lebensqualität möglichst lange aufrechterhalten werden.

Bis vor Kurzem bestand die Behandlung des metastasierten NSCLC in der Erstlinientherapie primär aus einer platinbasierten Chemotherapie. Durch die Entwicklung molekularer und immunhistochemischer Testverfahren und durch den Einsatz von zielgerichteten Therapien hat sich die Behandlungssituation der Patient:innen in den letzten Jahren verbessert.

Eine Erweiterung der individualisierbaren Therapien unter der Prämisse eines möglichen längeren Überlebens sowie vor dem Hintergrund guter Verträglichkeit stellt einen therapeutischen Bedarf für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC ohne Nachweis von zielgerichtet therapierbaren Treibermutationen in der Erstlinie dar und ermöglicht so autonome Patientenentscheidungen für oder gegen bestimmte Therapien. Die Kombination von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie erweitert die patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten für Patient:innen insbesondere mit niedriger oder keiner PD-L1-Expression (<50%).

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Prognose beim NSCLC ist trotz der erzielten Fortschritte in der Therapie ungünstig. Aufgrund der zumeist späten Diagnose im fortgeschrittenen Stadium ist die Erkrankung mit einem raschen Verlauf assoziiert und stellt die häufigste Todesursache in der Onkologie dar. In den fortgeschrittenen Stadien verschlechtert sich die Prognose und die relative 5-Jahres-Überlebensrate von NSCLC-Patient:innen im metastasierten Stadium (UICC-Stadium IVA und IVB) lag im Zeitraum 1998-2020 bei lediglich 7,8% [1].

Fragestellung 1 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%:

Gegenüber dem früheren Therapiestandard platinbasierte Chemotherapie zeigt die Kombination aus Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im randomisierten, direkten Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (*Hazard Ratio* [HR] [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97]; $p=0,0259$). Das Risiko zu versterben ist gegenüber platinbasierter Chemotherapie um 20% reduziert.

Der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 1,31 [0,98; 1,76]; $p=0,0734$). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen beiden Therapieregimen sind somit vergleichbar (Tabelle 4-1).

Fragestellung 2 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$:

Für den Vergleich gegenüber Pembrolizumab wurde der Effektschätzer für das Gesamtüberleben über eine Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 berechnet.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 0,93 [0,64; 1,34]; $p=0,681$). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zwischen beiden Therapieregimen sind somit auch hier vergleichbar (Tabelle 4-2).

Sicherheit und Verträglichkeit**Fragestellung 1 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$:**

Für die Verträglichkeit lässt sich aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte, sowohl bei dem statistisch signifikanten Ergebnis des Endpunkts Behandlungsabbrüche, als auch bei den nicht statistisch signifikanten Ergebnissen von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Zusatznutzen nicht sinnvoll ableiten (Tabelle 4-1).

Fragestellung 2 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$:

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit waren entweder aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse von Haupt- und Sensitivitätsanalysen oder aufgrund des möglichen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials nicht sinnvoll interpretierbar. Eine valide Aussage zum bestehenden Behandlungseffekt kann deshalb nicht getroffen werden (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$)

Endpunkt	Vergleich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + CTx HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Nivolumab + Ipilimumab + CTx vs. CTx		
Mortalität				
OS	0,80 [0,66; 0,97]; 0,0259	0,61 [0,49; 0,77]; <0,0001	1,31 [0,98; 1,76]; 0,0734	Vergleichbares Gesamtüberleben, Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Vergleich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + CTx HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Nivolumab + Ipilimumab + CTx vs. CTx		
Unerwünschte Ereignisse				
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,07 [0,69; 1,70]; 0,7526	1,98 [1,31; 2,99]; 0,0009	0,54 [0,29; 0,996]; 0,0484	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,00 [0,80; 1,26]; 0,9775	1,27 [1,02; 1,58]; 0,0314	0,79 [0,57; 1,08]; 0,137	
SUE	1,17 [0,87; 1,57]; 0,3127	1,52 [1,18; 1,95]; 0,0010	0,77 [0,52; 1,13]; 0,186	
Datenschnitte für POSEIDON-Studie: OS: 11. März 2022; Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥3); 25. Oktober 2021; SUE: 11. März 2022 Datenschnitt für CA209-9LA-Studie: 09. März 2020 a: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und der KEYNOTE-Studien sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024- und KEYNOTE-042) (Populationen mit einer PD-L1-Expression ≥50%)

Endpunkt	Vergleich gegenüber Pembrolizumab HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Pembrolizumab vs. CTx ^a		
Mortalität				
OS	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0042	0,67 [0,56; 0,80] <0,001	0,93 [0,64; 1,34]; 0,681	Vergleichbares Gesamtüberleben, Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleich gegenüber Pembrolizumab HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlich- keit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Pembrolizumab vs. CTx ^a		
Unerwünschte Ereignisse				
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,31 [0,72; 2,50]; 0,3847	0,85 [0,55; 1,34]; 0,494	1,54 [0,72; 3,31]; 0,268	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626	0,60 [0,48; 0,75]; <0,001	1,80 [1,19; 2,73]; 0,0058 Sensitivitäts- analysen: 2,25 [1,45; 3,50]; <0,001^c 1,14 [0,67; 1,93]; 0,635 ^d	
SUE	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974	1,23 [0,95; 1,61]; 0,123	0,75 [0,45; 1,25]; 0,263 Sensitivitäts- analysen: 0,94 [0,55; 1,61]; 0,818 ^c 0,39 [0,19; 0,76]; 0,006^d	
<p>Datenschnitte für POSEIDON-Studie: OS: 11. März 2022; Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥3); 25. Oktober 2021; SUE: 11. März 2022</p> <p>Datenschnitt für KEYNOTE-024-Studie: 09. Mai 2016</p> <p>Datenschnitte für KEYNOTE-042-Studie: (plattenepithelial) 26. Februar 2018/(nicht-plattenepithelial) 04. September 2018</p> <p>a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (plattenepithelial/nicht plattenepithelial)</p> <p>b: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung und widersprüchlichen Ergebnissen zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalysen bei schweren und schwerwiegenden UE</p> <p>c: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 [plattenepithelial])</p> <p>d: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-042 [nicht-plattenepithelial])</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Zusatznutzen in der Gesamtschau

Durch die Zulassung verschiedener Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich in den letzten Jahren ein Therapiewandel bei der Behandlung des metastasierten NSCLC abgezeichnet. Der Einsatz von PD-1/PD-L1-Inhibitoren, gegebenenfalls in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, hat die Prognose vieler Patient:innen deutlich verbessert. Jedoch profitieren bislang noch nicht alle Betroffenen davon. Vor allem für Patient:innen mit geringer oder keiner Expression von PD-L1 besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und möglichst geringen Nebenwirkungen und/oder eine Verringerung der Belastungen durch die Krankheitssymptome ermöglichen.

Die Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitoren, die sich gegen Zielstrukturen wie *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4* (CTLA-4) und PD-L1 richten, mit platinbasierter Chemotherapie, stellt eine wichtige therapeutische Strategie zur Behandlung des metastasierten NSCLC dar. Die Ergebnisse der POSEIDON-Studie zeigen dabei im Vergleich gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem findet sich ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil, welches sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der verzögerten Verschlechterung der meisten patientenberichteten Endpunkte widerspiegelt.

Gemäß dem POSEIDON-Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR) zeigen sich die Vorteile beim Gesamtüberleben auch bei weiteren PD-L1-cut-offs – insbesondere bei Betrachtung einer Subpopulation von Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% – sowie bei post-hoc Analysen in einem Kollektiv von Patient:innen mit KRAS-, STK11- oder KEAP1-Mutationen.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte hat die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) für die Behandlung mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie 4 von 5 Punkten der *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) für eine substantielle Verbesserung vergeben.

Die vorteilhaften Ergebnisse der POSEIDON-Studie werden erweitert durch die hier präsentierten aktuellen Ergebnisse im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Kombinationstherapie Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Fragestellung 1) bzw. Pembrolizumab (Fragestellung 2) vergleichbar gute Ergebnisse erzielt. Daher wird für beide Fragestellungen ein Zusatznutzen nicht beansprucht.

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.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier geht es um die Frage nach dem Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens der Kombinationstherapie von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen mit metastasiertem NSCLC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den medizinischen Zusatznutzen werden im Folgenden getrennt zwei Populationen von Patient:innen betrachtet, deren Tumoren unterschiedliche PD-L1-Expression aufweisen:

Fragestellung 1: Population der Patient:innen mit einem PD-L1 TPS <50% (im Folgenden PD-L1-Expression <50%)

Fragestellung 2: Population der Patient:innen mit einem PD-L1 TPS \geq 50% (im Folgenden PD-L1-Expression \geq 50%)

Populationen, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

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

Als Basis werden die Daten der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie POSEIDON herangezogen (D419MC00004). Aufgrund der Aufteilung durch den G-BA, welcher unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien nach der Höhe der PD-L1-Tumorexpression festsetzte, werden für die vorliegende Nutzenbewertung zwei Populationen der POSEIDON-Studie ausgewertet. Zum einen die Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%, zum anderen die Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression \geq 50%. Hinsichtlich der Daten für die Studienintervention wird jeweils der relevante Studienarm Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie herangezogen.

Fragestellung 1: Patient:innen mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Expression <50%)

In der POSEIDON-Zulassungsstudie wurde die Kombination Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie direkt mit platinbasierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (nicht-plattenepitheliale Tumore) oder Gemcitabin (plattenepitheliale Tumore) sowie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Tumore) verglichen. Dieser Vergleich wird weiterhin ergänzend dargestellt, da die platinbasierte Chemotherapie bis vor Kurzem einen Standard in der Therapie des metastasierten NSCLC dargestellt hat. Die Therapielandschaft hat sich allerdings in den letzten Jahren verändert und die Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren haben sich zum neuen Standard entwickelt. Im Dezember 2022 wurde die überarbeitete und für das Anwendungsgebiet maßgebliche deutsche S3-Leitlinie publiziert. Um dem hier abgebildeten Therapiewandel Rechnung zu tragen, hat sich AstraZeneca in der Beratungsanforderung (2022-B-330) vom 14. Dezember 2022 erneut mit der Frage nach der geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie an den G-BA gewandt. AstraZeneca wählt aus der durch den G-BA definierten Liste der geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapien (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) [2, 3] Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression <50% aus. Da keine direkt vergleichende Evidenz zwischen Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie existiert, wird ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie dargestellt.

Fragestellung 2: Patient:innen mit hoher PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Expression \geq 50%)

Für die Patientengruppe PD-L1-Expression \geq 50% liegen für den Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1)

keine direkt vergleichenden Studiendaten vor. Die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie erfolgt daher über einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA im Rahmen des ersten Beratungsgesprächs vom 27. November 2020 und in der erneuten Beratung vom 23. Februar 2023 vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab [2, 4].

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.

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

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie)

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression <50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation, die noch keine Vorbehandlung erhalten haben.	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder III) bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	E2	Andere Kombinations-therapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A2
Vergleichstherapie	Platinbasierte Chemotherapie	E3	Abweichende Behandlung	A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7
<p>a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss.</p> <p>b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation, die noch keine Vorbehandlung erhalten haben.	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder III) bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	E2	Andere Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A2
Vergleichstherapie	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus	E3	Andere Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT- <i>Statements</i> genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7
<p>a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss.</p> <p>b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie)

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression <50% ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation, die noch keine Vorbehandlung erhalten haben.	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder III) bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie gemäß deutschem Zulassungsstatus	E2	Andere Kombinations-therapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A2
Vergleichstherapie	Platinbasierte Chemotherapie	E3	-	A3

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT- <i>Statements</i> genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7
<p>a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss.</p> <p>b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie)

	Einschlusskriterium ^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation, die noch keine Vorbehandlung erhalten haben.	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder III) bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	E2	Abweichende Formulierungen oder Dosierungen von Durvalumab oder Tremelimumab Andere Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A2
Vergleichstherapie	Platinbasierte Chemotherapie	E3	Abweichende Behandlung	A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7
<p>a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab)

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation, die noch keine Vorbehandlung erhalten haben.	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder III) bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie	E2	Andere Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A2
Vergleichstherapie	Pembrolizumab	E3	Pembrolizumab Kombinationstherapien oder Therapien mit anderen Wirkstoffen	A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidity (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT- <i>Statements</i> genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7
<p>a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss.</p> <p>b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für den indirekten Vergleich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie)

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumormutation, die noch keine Vorbehandlung erhalten haben.	E1	Patient:innen unter 18 Jahre Anderes Krankheitsstadium (Stadium I, II oder III) bzw. andere Erkrankung Andere Therapielinie	A1
Intervention	Pembrolizumab	E2	Andere Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation	A2
Vergleichstherapie	Platinbasierte Chemotherapie	E3	-	A3

	Einschlusskriterium^{a, b}		Ausschlusskriterium	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	E4	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien	A4
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen: Einarmige Studien Fall-Kontroll-Studien (<i>Case Control Studies</i>) Anwendungsbeobachtungen Einzelfallberichte (<i>Case Reports</i>) Nicht-interventionelle Studien, z. B. Beobachtungsstudien Tierexperimentelle Studien	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6	-	-
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT- <i>Statements</i> genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	E7	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.	A7
<p>a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss.</p> <p>b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) 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 systematische bibliografische Literaturrecherche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

Die Einschränkung nach Studientyp erfolgte für die Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE) und *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) über den Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde der RCT-Filter für die Suche in MEDLINE so modifiziert, dass beide Schreibweisen von „*randomized/randomised*“ erfasst werden. Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Weitere Einschränkungen (z. B. Jahres- oder Spracheinschränkungen) wurden nicht vorgenommen.

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

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

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 4.3.2.3) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) 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](http://www.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/arsneimittel-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 systematische Studienregistersuche wurde in den vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

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

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

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 –ergebnissen¹. 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 4.3.2.3) sowie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) 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.

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Einträge wurden anhand des *Abstracts* bzw. des Registereintrags von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Hierbei wurden die jeweils in Abschnitt 4.2.2 dargelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt. Potenziell relevante Publikationen wurden anschließend im Volltext gesichtet und entsprechend dem Studienpool zugeordnet, oder unter Angabe eines Ausschlussgrundes verworfen. Wurden bei der Sichtung Duplikate der relevanten Publikation identifiziert, so wurden diese auf einen Treffer reduziert. Diskrepanzen hinsichtlich der Relevanz einzelner Publikationen oder Registereinträge wurden im Konsens durch Diskussion oder durch Hinzuziehen einer dritten Person gelöst. Nach weiteren Informationen zu identifizierten Studien wurde anschließend auch in den Studienregistern der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA gesucht.

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 des Verzerrungspotenzials der vorliegenden RCT erfolgte sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch. Die Bewertung der Studie erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem CSR, dem Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol*, CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richteten sich nach den Vorgaben des G-BA und des IQWiG [5, 6]. Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der für die Fragestellung relevanten Studien wurden extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2 beschrieben. Die Darstellung der RCT erfolgte dabei

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.

gemäß den Punkten 2b-14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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 vorliegende Nutzenbewertung basiert auf zwei Teilpopulationen der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie POSEIDON. Da aber nicht für alle Teilpopulationen direkt vergleichende Evidenz vorliegt, wurden indirekte Vergleiche durchgeführt. Die Patientencharakteristika und die Endpunkte der für den indirekten Vergleich identifizierten Studien CA209-9LA, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 wurden dabei aus den jeweiligen Dossierbewertungen des IQWiG oder aus den Modulen 4 der Nutzenbewertungen übernommen. Soweit vorhanden, wurden Informationen zu den folgenden Patientencharakteristika herangezogen:

POSEIDON-Studie

Folgende Patientencharakteristika wurden jeweils nach der Fragestellung getrennt zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Patient:innen herangezogen:

Demografie

- Alter
- Geschlecht

- Abstammung
- Ethnie
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- Raucherstatus

Krankheitscharakteristika

- Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO)/*European Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG-PS)
- Krankheitsschwere nach *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)-Stadieneinteilung
- Histologie
- Gesamtklassifizierung der Krankheit
- PD-L1-Status
- Metastasen im Gehirn/Zentralnervensystem (ZNS)
- Lebermetastasen

Angaben zu Vorbehandlung

- Zytotoxische Chemotherapie
- Radiotherapie

Stratifizierungsfaktoren

- Histologie
- Krankheitsstadium
- PD-L1-Status

Der präspezifizierte Stratifizierungsfaktor PD-L1-Status wurde verwendet, um die Gesamtpopulation in die relevanten Teilpopulationen PD-L1-Expression <50% und PD-L1-Expression \geq 50% aufzuteilen.

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Mittelwertes (MW) und der zugehörigen Standardabweichung (*Standard Deviation*, SD) sowie des Medians und der Angabe von Minimum (Min) und Maximum (Max) dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

CA209-9LA-Studie (PD-L1-Expression <50%)

Die Patientencharakteristika und die Endpunkte der für den indirekten Vergleich identifizierte Studie CA209-9LA wurden dabei aus der Nutzenbewertung des IQWiG oder aus Modul 4 der Nutzenbewertung übernommen.

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Teilpopulation herangezogen:

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- ECOG-PS
- Tumorhistologie
- Raucher
- Krankheitsstadium
- Hirnmetastasen
- Lebermetastasen
- Knochenmetastasen
- PD-L1-Status
- Therapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Medians und der Angabe von Min und Max dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, sofern diese berichtet wurden.

KEYNOTE-024-Studie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Die Patientencharakteristika und die Endpunkte der für den indirekten Vergleich identifizierten Studie KEYNOTE-024, wurden dabei aus der Nutzenbewertung des IQWiG oder aus Modul 4 der Nutzenbewertung übernommen.

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Teilpopulation herangezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung
- Region
- Hautfarbe
- Raucherstatus

- ECOG-PS
- Krankheitsstadium
- Tumorgröße zu Studienbeginn
- Vorliegen von Hirnmetastasen
- Histologie
- Adjuvante und neoadjuvante Vortherapie
- Ausmaß der Metastasierung

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Medians und der Angabe von Min und Max dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, sofern diese berichtet wurden.

KEYNOTE-042-Studie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Die Patientencharakteristika und die Endpunkte der für den indirekten Vergleich identifizierten Studie KEYNOTE-042 wurden dabei aus der Nutzenbewertung des IQWiG oder aus Modul 4 der Nutzenbewertung übernommen.

Folgende Patientencharakteristika wurden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Teilpopulation herangezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung
- Region
- Hautfarbe
- Raucherstatus
- ECOG-PS
- Krankheitsstadium
- Tumorgröße zu Studienbeginn
- Vorliegen von Hirnmetastasen
- Histologie
- Adjuvante und neoadjuvante Vortherapie

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des Medians und der Angabe von Min und Max dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, sofern diese berichtet wurden.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - PFS und PFS2
 - ORR
 - Symptomatik und Gesundheitszustand:
 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)* – Symptomskalen und Einzelsymptome
 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)* – Symptomskalen
 - *EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen visuelle Analogskala (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analog Scale, EQ-5D-5L VAS)*
 - *Patient's Global Impression of Change (PGIC)*
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30 – globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen
- Unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:
 - Unerwünschte Ereignisse
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
 - Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und *Preferred Term (PT)*:

- Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; Auswertungen nach Kategorie und PT:
 - Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT
 - Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

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

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

In der POSEIDON-Studie wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund operationalisiert, unabhängig davon, ob die Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Krebstherapie erhalten haben. Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen [7-9]. Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen [10].

Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung und Validität

Die Endpunktkategorie progressionsfreies Überleben umfasste im vorliegenden Dossier progressionsfreies Überleben sowie progressionsfreies Überleben 2. Das progressionsfreie Überleben wurde in der POSEIDON-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Die

Erhebung des Endpunkts erfolgte durch ein zentrales, verblindetes unabhängiges Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) anhand der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien Version 1.1 [11]. Progressionsfreies Überleben ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Des Weiteren haben individuelle Folgetherapien, die die Analyse des Gesamtüberlebens potenziell verzerren, auf diesen Endpunkt keinen Einfluss. Das progressionsfreie Überleben wird häufig als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet [12]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinischen- und patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [13, 14].

Das zusätzlich erhobene progressionsfreie Überleben 2 wurde in der POSEIDON-Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Progression oder bis zum Eintreten des Todes aus jeglichem Grund ohne zweite Progression, je nachdem welches der beiden Ereignisse früher aufgetreten ist. Die Beurteilung erfolgte durch die Prüffärzt:innen mittels jeweiliger Routinemethoden (wie z. B. objektive radiologische Bildgebung, symptomatische Progression) gemäß den RECIST-Kriterien; Version 1.1 [11].

Patientenrelevanz

Patient:innen mit NSCLC im Stadium IVA oder IVB haben ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung in Form von lokaler Progression oder Ausbildung von weiteren (Fern-)Metastasen [15]. Das Fortschreiten der Grunderkrankung ist für die Patient:innen immer ein einschneidendes Ereignis, denn es kann sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik als auch weitere Einschränkungen der Lebensqualität bedeuten [16-18]. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse ist damit aus Sicht der *Scientific Advisory Group for Oncology* (SAG) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen [19].

Morbidität: Tumoransprechen

Operationalisierung und Validität

Die objektive Ansprechrates beschreibt den direkten Effekt einer Behandlung auf den Tumor. Sie wurde in der POSEIDON-Studie definiert als prozentualer Anteil an Patient:innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen und basierte auf der Teilpopulation aller Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Beurteilung des Ansprechens der Tumoren erfolgte durch BICR gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 [11].

Patientenrelevanz

Das Tumoransprechen kann für Patient:innen in der vorliegenden Indikation direkt fassbar sein und sich positiv auf die Lebensqualität auswirken [20]. Es bedeutet für die Patient:innen eine Zeit ohne bzw. ohne verstärkte Symptome, ohne Rezidiv oder steigende Tumorlast und stellt so eindeutig einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt dar [21].

Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand/Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Operationalisierung und Validität**EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13**

Der EORTC QLQ-C30 ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen in onkologischen Studien zur Erfassung der Lebensqualität onkologischer Patient:innen [22]. Er wurde unter anderem für das Lungenkarzinom validiert [23, 24] und dort vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität eingesetzt [25, 26]. In der POSEIDON-Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen. Der Fragebogen ist in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, fünf einzelne Symptome, in die Erfassung der finanziellen Auswirkung der Erkrankung sowie der allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität gegliedert.

Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere Werte eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus.

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für das Lungenkarzinom entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert [27]. Er umfasst 13 Fragen zu lungenkarzinomspezifischen und behandlungsbedingten Symptomen sowie zur Schmerzmedikation. Niedrigere Werte stehen für eine weniger ausgeprägte Symptomatik.

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0-100 Punkten übertragen [28]. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (minimale klinisch relevante Veränderung [*Minimal Important Difference*, MID]) [29, 30].

EQ-5D-5L VAS

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt und stellt ein in

onkologischen Studien weit verbreitetes [31] und valides Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustands dar [31-33]. Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert [34]. In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in zahlreichen Studien mit Krebspatient:innen sowie speziell bei Patient:innen mit Lungenkarzinom eingesetzt [26, 35]. In der POSEIDON-Studie wurde die Version EQ-5D-5L verwendet [32].

Der EQ-5D-5L besteht aus der visuellen Analogskala (VAS) und einem deskriptiven System. Anhand der VAS beurteilt die Patientin oder der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). In einer Studie von Pickard et al. wurde für die EQ-5D-5L VAS bei onkologischen Patient:innen, einschließlich Patient:innen mit Lungenkarzinom, eine MID von 7 oder 10 bestimmt [36]. Das deskriptive System des EQ-5D-5L beinhaltet fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus, welche zusammengefasst als Nutzwert für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden können. Im vorliegenden Dossier wurden nur die Ergebnisse der VAS dargestellt.

PGIC

Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, das den Behandlungserfolg beurteilt und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand der Patient:innen zulässt. Der PGIC gibt die Einschätzung der Patient:innen hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung an, die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien [37].

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patient:innen mit Lungenkarzinom, um die Beschwerden und Belastungen im Alltag der Patient:innen zu lindern. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen die meisten Patient:innen mit Lungenkarzinom bereits Symptome auf [18]. Häufig sind dies Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptyse, die zu den verbreitetsten tumorbedingten Symptomen zählen [18]. Bei steigender Schwere der Symptome und den damit assoziierten Beeinträchtigungen belasten diese die Patient:innen stark und haben einen weitreichenden negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hierbei ein Sammelbegriff für den von den Patient:innen wahrgenommenen Einfluss einer Erkrankung oder ihrer Therapie auf ihren Alltag sowie auf physische, psychologische und soziale Funktionen als auch auf ihr Wohlbefinden [38]. Bei der Nutzenbewertung eines Arzneimittels für die Therapie von Patient:innen mit metastasiertem NSCLC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden. Auch das IQWiG bezeichnet die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression einer Erkrankung [9]. Da die Therapie des NSCLC in Stadium IV, abgesehen von den sogenannten oligometastasierten Stadien, palliativ behandelt wird, kommt dem Erhalt der Lebensqualität eine besondere Bedeutung zu, mit dem Ziel, diese wenn möglich zu verbessern.

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

In der POSEIDON-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliative Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* Version 23.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand CTCAE (Version 4.03) eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der POSEIDON-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

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

Patientenrelevanz

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen [39, 40]. Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet [6].

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Aufgrund der vom G-BA vorgegebenen Aufteilung der Patient:innen nach niedriger bzw. hoher PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Expression <50% bzw. PD-L1-Expression \geq 50%) erfolgte keine Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte basierend auf dem *Full Analysis Set (FAS)* der POSEIDON-Studie, sondern jeweils basierend auf dem *modified Full Analysis Set (mFAS)*. Jedes mFAS umfasst alle randomisierten Patient:innen mit der entsprechenden PD-L1-Tumorexpression. Für sich betrachtet wurde somit jedes mFAS gemäß *Intention To Treat (ITT)*-Prinzip ausgewertet.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierte die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung auf allen Patient:innen aus dem jeweiligen mFAS. Für den PGIC erfolgte die Auswertung basierend auf allen Patient:innen des jeweiligen mFAS mit einer PGIC-Bewertung zum Analysezeitpunkt.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem *modified Safety Analysis Set* (mSAS). Das jeweilige mSAS umfasste alle randomisierten Patient:innen mit der entsprechenden PD-L1-Tumorexpression, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Darstellung der Analysen

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

Für unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT bzw. nach Kategorie wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit sowie der Navigierbarkeit des Dokuments in Anhang 4-G abgelegt.

Für dichotome Endpunkte wurden *Odds Ratio* (OR), relatives Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) in % mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert dargestellt.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung um 10% (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) bzw. 15% der Skalenspannweite (EQ-5D-5L VAS) dargestellt. Die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels *Mixed Effect Model Repeated Measurement* (MMRM) wurde ergänzend in Anhang 4-G abgelegt.

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde für die objektive Ansprechrate das RR herangezogen, für alle anderen Endpunkte wurden Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar waren.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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.

Für die Nutzenbewertung der Patient:innen mit niedriger PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Expression <50%) lag nur eine relevante Studie (bzw. eine Studie als zweckmäßige

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.

Vergleichstherapie) im Anwendungsgebiet vor. Daher wurde für die Fragestellung 1 keine Meta-Analyse durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung der Patient:innen mit hoher PD-L1-Tumorexpression (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) – Fragestellung 2 – wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Insgesamt wurden für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Die einzelnen Studien können jeweils in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden. Da keine patientenindividuellen Daten dieser Studien zur Verfügung stehen, wurde eine Meta-Analyse auf Basis aggregierter Werte verwendet. Gemäß IQWiG-Methodik wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Eine mögliche Heterogenität der jeweiligen Studienergebnisse wurde mit dem Homogenitätstest von Cochran überprüft und mit dem Maß I^2 quantifiziert. Ein Beleg für Heterogenität liegt bei einem p-Wert des Homogenitätstests $< 0,05$ vor. Ergebnisse der Meta-Analysen wurden unabhängig von der statistischen Signifikanz aggregiert und für einen indirekten Vergleich herangezogen, wenn kein Hinweis auf Heterogenität bestand. Bei Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der für jede Studie bzw. Meta-Analyse einzeln ein indirekter Vergleich berechnet wurde.

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.

Für das vorliegende Dossier wurden bei einem hohen Verzerrungspotenzial eines Endpunkts möglichst weitere Operationalisierungen, sofern verfügbar, analysiert. Für diese zusätzlichen Operationalisierungen wurden verschiedene statistische Analyseverfahren verwendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Detail im jeweiligen Abschnitt der betreffenden Endpunkte beschrieben.

Bezüglich Sensitivitätsanalysen bei Heterogenität von Meta-Analysen siehe Abschnitt 4.2.5.3.

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.

Die Darstellung von Subgruppenanalysen erfolgt für die relevanten Fragestellungen wie folgt:

Fragestellung 1: Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%

Für den ergänzenden, direkten Vergleich mit platinbasierter Chemotherapie werden die Daten der POSEIDON-Studie für die entsprechende Patientenpopulation herangezogen. Insgesamt wurden für die relevanten Endpunkte die im SAP präspezifizierten Subgruppenanalysen mit den unten geschilderten Anpassungen dargestellt:

- Geschlecht (männlich versus weiblich)

- Alter (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Abstammung (asiatisch versus nicht asiatisch)
- ECOG-PS (normal [0] versus abnormal [≥ 1])
- Krankheitsschwere (Stadium IVA versus Stadium IVB)
- Raucherstatus (Raucher:innen versus Nichtraucher:innen versus ehemalige Raucher:innen)
- Region (Europa und Nordamerika versus Rest der Welt)
- Geplante platinbasierte Chemotherapie (nab-Paclitaxel-Dublette versus Pemetrexed-Dublette versus Gemcitabin-Dublette)
- Histologie (plattenepithelial versus nicht-plattenepithelial)
- PD-L1-Status (<1% versus $\geq 1\%$)
- Hirnmetastasen (ja versus nein)

Die präspezifizierten Subgruppenanalysen nach dem PD-L1-Status (<25% versus $\geq 25\%$) sowie nach dem *blood Tumor Mutational Burden* (bTMB) (≥ 20 versus <20), [≥ 16 versus <16], [≥ 12 versus <12]) wurden für die Teilpopulation der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% nicht durchgeführt. Bei beiden Subgruppen handelt es sich um Parameter, die im Laufe der Zeit an Relevanz für die Interpretation von Ergebnissen in der vorliegenden Indikation verloren haben und deshalb als nicht bewertungsrelevant angesehen werden.

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

Fragestellung 2: Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Ergänzend zum indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab werden zu den dargestellten Endpunkten die folgenden für den G-BA relevanten Subgruppen ausschließlich für die entsprechende POSEIDON-Patientenpopulation betrachtet und in Anhang 4-G abgelegt:

- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Alter (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa und Nordamerika versus Rest der Welt)
- Krankheitsschwere (Stadium IVA versus Stadium IVB)
- Histologie (plattenepithelial versus nicht-plattenepithelial)

Vorgehen bei Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden nur bei ausreichend großer Patient:innen- und Fallzahl durchgeführt. Dazu müssen gemäß dem Methodenpapier des IQWiG in jeder der Subgruppen mindestens zehn Patient:innen vorhanden sein und im Falle von binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sein [6]. Andernfalls wurden keine p-Werte aus Interaktionstests dargestellt und auf eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppe verzichtet.

Bei Vorliegen eines Interaktionstests mit einem p-Wert $<0,05$ kann von einem unterschiedlichen Effekt zwischen den Subgruppen ausgegangen werden. In diesem Fall erfolgt eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Die Beurteilung und Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen erfolgte in Hinblick auf die Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion). Alle Subgruppenanalysen wurden als exploratorisch angesehen, d. h. es erfolgte keine Adjustierung der p-Werte für das multiple Testen. Falls keine Effektmodifikation zwischen Behandlung und dem Subgruppenmerkmal bestand, wird keine nach Subgruppen getrennte Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert. Im Falle von Effektmodifikationen werden die Einzelergebnisse separat für alle Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert und deren Relevanz diskutiert.

Für alle Ereigniszeitanalysen basierten die p-Werte der Interaktionstests auf einem *Likelihood-Ratio*-Test aus einem unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenmerkmal* als Kovariablen. Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt.

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da diese Endpunkte nur ergänzend und unterstützend dargestellt werden.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden [6].

Indirekte Vergleiche von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Für die indirekten Vergleiche der Fragestellungen 1 und 2 werden jeweils keine Subgruppenanalysen durchgeführt und berichtet. Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen, daher besitzen indirekte Vergleiche bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine limitierte Aussagesicherheit [6]. Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche sind folglich nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Aus diesem Grund wird von der Untersuchung weiterer potenzieller Effektmodifikatoren im Rahmen einer Subgruppenanalyse abgesehen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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, Lüthmann D, Boukhemair 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.*
- *Genauere 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.*

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden adjustierten indirekte Vergleiche mittels der Bucher-Methode durchgeführt:

Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%

- POSEIDON gegenüber CA209-9LA

Bei der Studie CA209-9LA handelt es sich um eine RCT, die Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vergleicht. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgt daher mit platinbasierter Chemotherapie als Brückenkomparator.

Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥50%

- POSEIDON gegenüber KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042

Bei den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 handelt es sich um zwei RCT, die jeweils Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie vergleichen. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgt daher ebenfalls mit platinbasierter Chemotherapie als Brückenkomparator.

Hierzu werden die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 mittels Meta-Analysen zusammengefasst. Die Methodik der Meta-Analysen sowie die Überprüfung der Homogenität der Studien aufseiten von Pembrolizumab werden in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiendesigns, Interventionen und Patientencharakteristika in den jeweiligen indirekten Vergleichen werden die Informationen aus den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.1.1 bzw. aus den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.2.2.1.1 herangezogen. Grundsätzlich können alle identifizierten Studien hinsichtlich Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, sowie Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich für den jeweiligen indirekten Vergleich betrachtet werden. Bezüglich der Auswahl der herangezogenen Endpunkte wurde ebenfalls auf die Vergleichbarkeit der Operationalisierungen Rücksicht genommen, die in den Abschnitten zu den Endpunkten beschrieben werden.

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997)

Unter Verwendung der direkten Schätzer für die Effekte des zu bewertenden Arzneimittels (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie) gegenüber platinbasierter Chemotherapie [θ_{AC}] und der jeweiligen ausgewählten Vergleichstherapie (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab jeweils gegenüber platinbasierter Chemotherapie [θ_{BC}]) kann der Effekt von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der ausgewählten Vergleichstherapie (θ_{AB}) anhand des Brückenkomparators (jeweils platinbasierte Chemotherapie) geschätzt werden als:

$$1. \quad \theta_{AB} = \theta_{AC} - \theta_{BC}$$

Die Varianz des indirekten Schätzers ergibt sich als Summe der Varianzen der direkten Schätzer:

$$2. \quad \text{Var}(\theta_{AB}) = \text{Var}(\theta_{AC}) + \text{Var}(\theta_{BC})$$

Das zugehörige zweiseitige $(1-\alpha)$ -KI lässt sich anhand des $1-\frac{\alpha}{2}$ -Quantils ($Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$) der Standardnormalverteilung berechnen als:

$$3. \quad [\theta_{AB} - Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\theta_{AB})}; \theta_{AB} + Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\text{Var}(\theta_{AB})}]$$

In diesem Nutzendossier wird das relative Effektmaß HR betrachtet. Das bedeutet, dass die geschätzten Effekte (θ_{AB} , θ_{AC} und θ_{BC}) in (1), (2) und (3) das logarithmierte HR bezeichnen und sich in (3) ein KI für den jeweiligen logarithmierten Schätzer ergibt. Durch Anwendung der Exponentialfunktion auf die KI-Grenzen aus (3) kann schließlich ein KI für die jeweiligen Schätzer erhalten werden.

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 4.3.2.3)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4)

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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
POSEIDON (D419MC00004)	ja	ja	laufend	<u>Studienbeginn:</u> 01.06.2017 <u>1. Datenschnitt:</u> 12.03.2021 <u>Weitere Datenschnitte:</u> 24.07.2019 (für PFS) 12.03.2021 (für PFS2, ORR und PRO-Endpunkte) 25. Oktober 2021 (für UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥ 3), UESI, UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)) 11. März 2022 für OS, SUE und SUESI <u>Geplantes Studienende:</u> 28.05.2025	<u>Arm 1:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen (21 Tage) in Kombination mit Tremelimumab 75 mg i.v. alle 3 Wochen (21 Tage) mit platinbasierter Chemotherapie ^a für 4 Zyklen; eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg ^{b,c} sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden <u>Arm 2:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen, für 4 Zyklen mit platinbasierter Chemotherapie ^a (4 Zyklen) <u>Arm 3:</u> platinbasierte Chemotherapie ^a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MYSTIC (D419AC00001)	nein ^d	ja	laufend	<u>Studienbeginn:</u> 21.07.2015 <u>1. Datenschnitt:</u> 04.10.2018 <u>Geplantes Studienende:</u> 30.12.2022	<u>Arm 1:</u> Durvalumab 20 mg/kg alle 4 Wochen <u>Arm 2:</u> Durvalumab 20 mg/kg alle 4 Wochen + Tremelimumab 1 mg/kg alle 4 Wochen (bis zu 4 Dosen) <u>Arm 3:</u> platinbasierte Chemotherapie ^a (4-6 Zyklen)
NEPTUNE (D419AC00003)	nein ^d	ja	laufend	<u>Studienbeginn:</u> 03.11.2015 <u>1. Datenschnitt:</u> 21.09.2020 <u>Geplantes Studienende:</u> 30.12.2022	<u>Arm 1:</u> Durvalumab 20 mg/kg alle 4 Wochen + Tremelimumab 1 mg/kg alle 4 Wochen bis zu 4 Dosen <u>Arm 2:</u> platinbasierte Chemotherapie ^a
<p>a: Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel + Carboplatin (platteneithelial und nicht-platteneithelial) oder Gemcitabin + Cisplatin/Carboplatin (platteneithelial) oder Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin (nicht-platteneithelial)</p> <p>b: Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu Durvalumab gegeben werden.</p> <p>c: Wenn Patient:innen weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollten die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu Durvalumab nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.</p> <p>d: Keine pivotale Studie für die Zulassung, es wurden jedoch Sicherheitsdaten für die Beurteilung der Sicherheit der POSEIDON-Studie mit herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-9 hat den Stand vom 23. Januar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
POSEIDON (D419MC00004)	Einschlusskriterium E3 bei der Suche nach RCT mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie nicht erfüllt: falsche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Studie wird für den indirekten Vergleich herangezogen.
MYSTIC (D419AC00001)	Einschlusskriterium E2 bei der Suche nach RCT mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie nicht erfüllt: falsche Interventionstherapie.
NEPTUNE (D419AC00003)	Einschlusskriterium E2 bei der Suche nach RCT mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie nicht erfüllt: falsche Interventionstherapie.
a: Trifft sowohl für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% als auch für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥50% zu. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Recherche für Patient:innen PD-L1-Expression <50% (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% wurde am 23. Januar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 882 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und *Abstract* nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel keine relevanten Treffer.

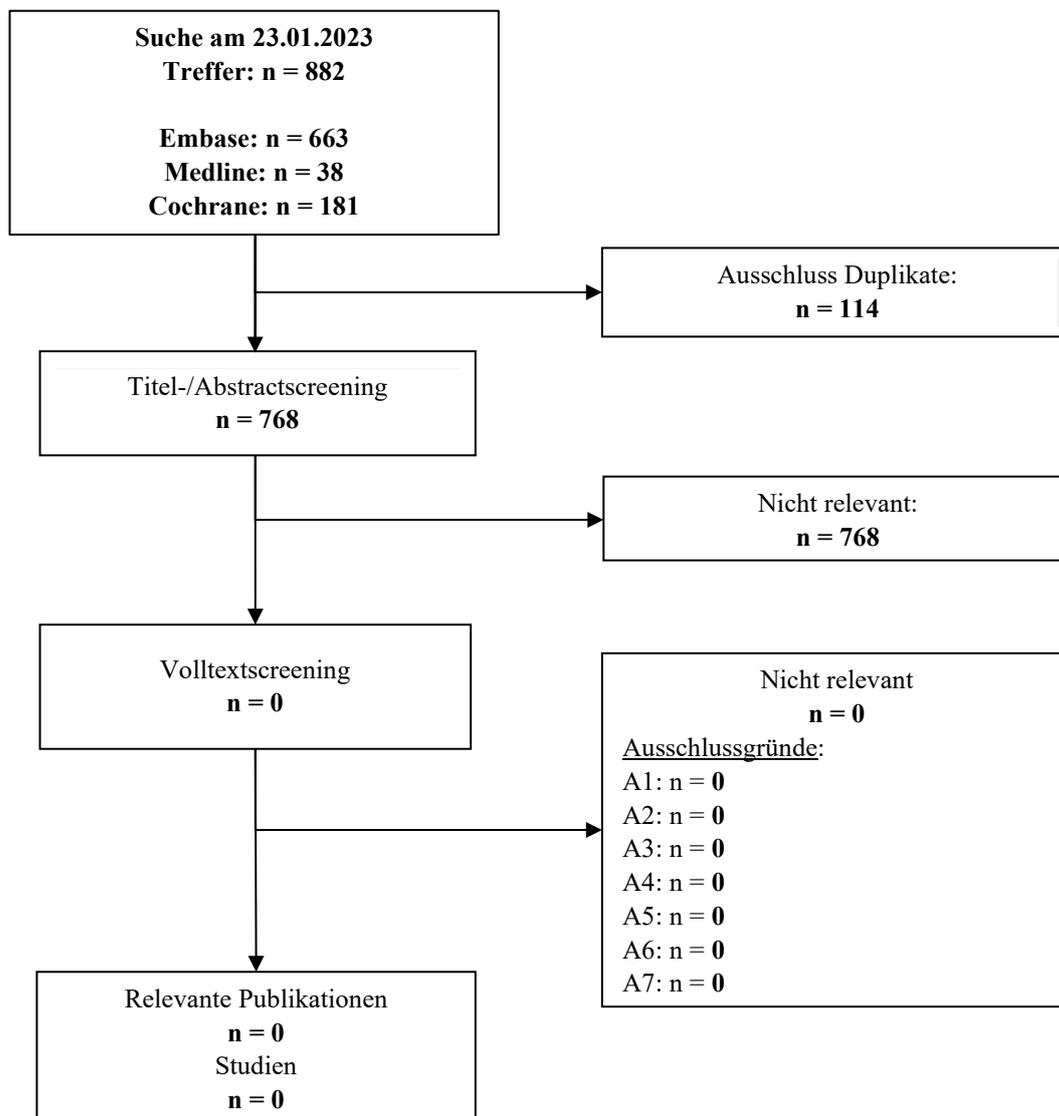


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population PD-L1-Expression <50%

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Recherche für Patient:innen PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ wurde am 23. Januar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 882 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und *Abstract* nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel keine relevanten Treffer.

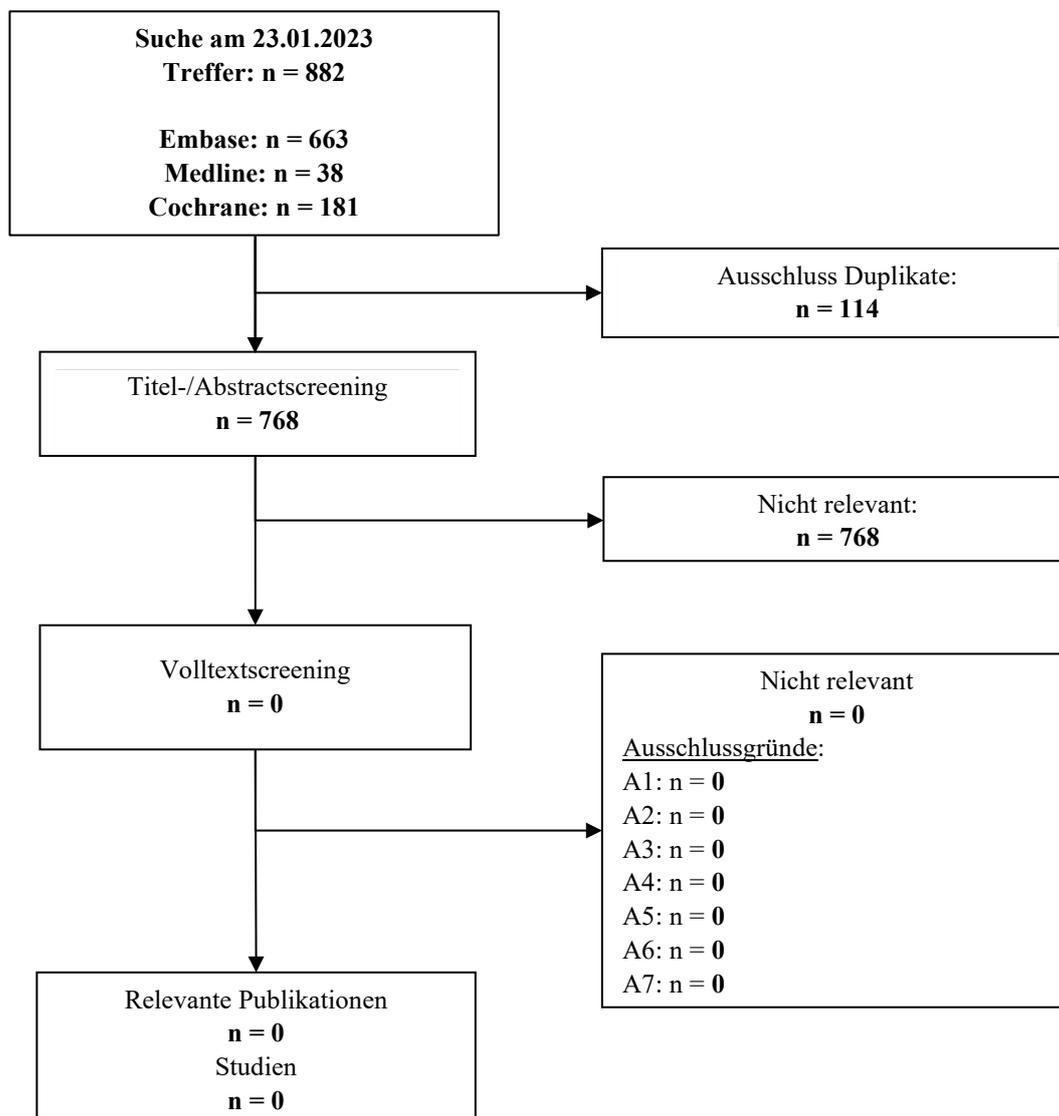


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-9) 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 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% (Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)				
-	-	-	-	-
Patient:innen mit einer PD-L1-Expression ≥50% (Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab)				
-	-	-	-	-
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-11 haben den Stand vom 23. Januar 2023.

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 4-9) 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 4-12: 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/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Da in der Literaturrecherche und bei der Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken keine Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-12 haben den Stand vom 23. Januar 2023.

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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Fragestellung 1 (PD-L1-Expression <50%)						
-	-	-	-	-	-	-
Fragestellung 2 (PD-L1-Expression ≥50%)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche hat für die Fragestellung 1 (Teilpopulation PD-L1-Expression <50%) und die Fragestellung 2 (Teilpopulation PD-L1-Expression ≥50%) gemäß den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien keine Treffer ergeben. Ergänzend zu Fragestellung 1 wird dennoch die zulassungsrelevante POSEIDON-Studie supportiv dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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.

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
POSEIDON	Randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische, globale, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1	Erwachsene Patient:innen mit histologisch oder zytologisch dokumentiertem NSCLC (Stadium IV), das nicht durch eine Operation oder Bestrahlung geheilt werden kann (Erstlinienbehandlung)	Durvalumab + Tremelimumab + CTx (n=338) Durvalumab + CTx (n=338) ^a CTx (n=337) Relevante Teilpopulation: Fragestellung 1: (PD-L1-Expression <50%): Durvalumab + Tremelimumab + CTx (n=237) CTx (n=240) Weitere Teilpopulation: Fragestellung 2: (PD-L1-Expression ≥50%): Durvalumab + Tremelimumab + CTx (n=101) CTx (n=97)	Durvalumab, mit oder ohne Tremelimumab, wurde in den Versuchsarmen (Arm 1 und Arm 2) für 4 Zyklen zusammen mit der platinbasierten Chemotherapie verabreicht (Kombinationsphase) und anschließend mit einer Durvalumab Monotherapie bis zum klinischen oder radiologischen Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt. Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg ^{b,c} sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden. Der Kontrollarm (Arm 3) erhielt 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie, bzw. bis 6 Zyklen, wenn dies nach dem Ermessen der Prüffärzt:innen klinisch indiziert war.	142 Zentren in 18 Ländern: Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Großbritannien, Hong Kong, Japan, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ukraine, Ungarn, USA, Vietnam Zeitraum: Randomisierung der ersten Patientin/des ersten Patienten: 27.06.2017; Randomisierung der letzten Patientin/des letzten Patienten: 19.09.2018; laufende Studie	OS, PFS, ORR, PFS2, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIC, UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Primäre Analyse (Studienbericht): <u>1. Datenschnitt:</u> 12. März 2021 <u>Weitere Datenschnitte:</u> 24. Juli 2019 (für PFS) 12. März 2021 (für PFS2, ORR und PRO- Endpunkte) 25. Oktober 2021 (für UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE [CTCAE-Grad ≥3], UESI, UESI [CTCAE-Grad ≥3]) 11. März 2022 (für OS, SUE und SUESI)		
a: Keine zulassungskonforme Gabe, daher ist dieser Arm für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet b: Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu Durvalumab gegeben werden. c: Wenn Patient:innen weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollten die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu Durvalumab nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON)

Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx ^a	CTx ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der <i>Run-in</i> -Phase etc.
POSEIDON	<p>60 min Durvalumab^b (1.500 mg) und Tremelimumab (75 mg) in den Wochen 0, 3, 6 und 9, außerdem 4 Zyklen CTx; eine fünfte Dosis Tremelimumab 75 mg sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden</p> <p>Gefolgt von:</p> <p>60 min Durvalumab^b 1.500 mg alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD, Pemetrexed 500 mg/m² alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD (Pemetrexed nur für Patient:innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, die bereits mit Pemetrexed behandelt worden sind)</p> <p>Patient:innen mit radiologischer Progression, die nach Ansicht der Prüfarzt:innen weiterhin einen Nutzen aus der Behandlung ziehen, konnten Durvalumab Monotherapie weiterhin bekommen (solange sie davon profitierten)</p> <p>Re-Treatment:</p> <p>Patient:innen mit radiologischer Progression, die nach Ansicht der Prüfarzt:innen weiterhin einen Nutzen aus der Behandlung ziehen, konnten ein <i>Re-Treatment</i> (Tremelimumab + Durvalumab) bekommen (solange sie davon profitierten)</p>	<p>CTx (platinbasierte Kombinationschemotherapie für 4 bis 6 Zyklen):</p> <p>Für Patient:innen unabhängig von der Histologie:</p> <p>nab-Paclitaxel 100 mg/m² an Tag 1, 8, 15 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus)</p> <p>Für Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom:</p> <p>Gemcitabin 1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m² mit Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage Zyklus)</p> <p>oder</p> <p>Gemcitabin 1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m² mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage Zyklus)</p> <p>Für Patient:innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus)</p> <p>oder</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² and Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus)</p> <p>Erhaltungsphase:</p> <p>Für Patient:innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² alle Wochen ab Woche 12 bis PD</p>	<p>Dosisanpassungen:</p> <p>Es waren keine Dosis-Reduktionen von Durvalumab oder Tremelimumab erlaubt</p> <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – keine vorangegangene Chemotherapie oder eine andere systemische Therapie für das metastasierte NSCLC – keine Strahlentherapie für das metastasierte NSCLC <p>Nicht erlaubte Medikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapie, Strahlentherapie immunvermittelte Therapie (z. B. Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Antikörper), biologische oder Hormontherapie – Lebendimpfstoffe – Andere experimentelle Anti-Krebs-Medikamente <p>Für Behandlungsarm Durvalumab +/- Tremelimumab + CTx zusätzlich noch:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Immunsuppressive Medikation (z. B. systemische Kortikosteroide) – Arzneimittel mit abführenden Eigenschaften und pflanzliche oder natürliche Heilmittel gegen Verstopfung – Sunitinib – EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren – Pflanzliche und natürliche Heilmittel, die eine immunmodulierende Wirkung haben können

Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx ^a	CTx ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der <i>Run-in</i> -Phase etc.
<p>a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin/dem Prüffarzt patientenindividuell eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ausgewählt.</p> <p>b: Für Patient:innen mit einem Gewicht ≤30 kg war eine gewichtsabhängige Dosierung von 20 mg/kg für Durvalumab vorgesehen.</p> <p>c: <i>Re-Treatment</i>: (10 von insgesamt 330 Patient:innen), in der Population mit einer PD-L1-Expression <50% waren es 8 (3,5%) von 231 Patient:innen und in der Population mit einer PD-L1-Expression ≥50% waren es 2 (2,0%) von 99 Patient:innen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Population mit einer PD-L1-Expression <50% – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON)

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx ^b N=237	CTx ^b N=240
Angaben zur Demografie		
Alter (in Jahren):		
MW (SD)	62,9 (9,71)	62,9 (10,11)
Median (Min-Max)	63,0 (27-87)	63,5 (32-84)
Altersgruppen: n (%)		
<50 Jahre	22 (9,3)	22 (9,2)
≥50-<65 Jahre	108 (45,6)	103 (42,9)
≥65-<75 Jahre	81 (34,2)	87 (36,3)
≥75 Jahre	26 (11,0)	28 (11,7)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	195 (82,3)	179 (74,6)
Weiblich	42 (17,7)	61 (25,4)
Ethnie: n (%)		
Weiß	150 (63,3)	135 (56,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6 (2,5)	7 (2,9)
Asiatisch	67 (28,3)	83 (34,6)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	2 (0,8)	0
Indianische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	6 (2,5)	5 (2,1)
Andere	6 (2,5)	10 (4,2)

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx^b N=237	CTx^b N=240
Ethnische Abstammung: n (%)		
Hispanisch oder Latino	30 (12,7)	38 (15,8)
Nicht hispanisch oder Latino	207 (87,3)	202 (84,2)
Land: n (%)		
Asien (exkl. Japan)	52 (21,9)	62 (25,8)
Osteuropa	88 (37,1)	76 (31,7)
Japan	13 (5,5)	19 (7,9)
Westeuropa/Nordamerika	51 (21,5)	49 (20,4)
Andere (Südamerika/Afrika)	33 (13,9)	34 (14,2)
Gewicht (in kg):	234	240
MW (SD)	71,3 (15,97)	68,1 (16,20)
Median (Min-Max)	70,0 (34-134)	67,6 (36-140)
BMI (in kg/m²):	234	240
MW (SD)	24,7 (4,57)	24,2 (4,66)
Median (Min-Max)	24,2 (13-47)	23,7 (14-44)
Raucher:innen: n (%)		
Aktive Raucher:innen	65 (27,4)	49 (20,4)
Ehemalige Raucher:innen	137 (57,8)	133 (55,4)
Nichtraucher:innen	35 (14,8)	58 (24,2)
Krankheitscharakteristika		
WHO/ECOG-PS: n (%)		
0: Normale Aktivität	80 (33,8)	82 (34,2)
1: Eingeschränkte Aktivität	157 (66,2)	158 (65,8)
Hirn/ZNS-Metastasen: n (%)		
Ja	23 (9,7)	34 (14,2)
Nein	214 (90,3)	206 (85,8)
Lebermetastasen: n (%)		
Ja	56 (23,6)	53 (22,1)
Nein	181 (76,4)	187 (77,9)
PD-L1 1%: n (%)		
≥1%	112 (47,3)	110 (45,8)
<1%	125 (52,7)	130 (54,2)
Geplante Chemotherapie: n (%)		
Nab-Paclitaxel-Dublette	12 (5,1)	12 (5,0)

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx^b N=237	CTx^b N=240
Pemetrexed-Dublette	142 (59,9)	146 (60,8)
Gemcitabin-Dublette	83 (35,0)	82 (34,2)
Stratifizierungsfaktor^a		
Histologie: n (%)		
Plattenepithelkarzinom	88 (37,1)	90 (37,5)
Nicht-Plattenepithelkarzinom	149 (62,9)	150 (62,5)
Andere	0	0
Krankheitsschwere (AJCC-Stadium): n (%)		
IIIA	1 (0,4)	-
IIIB	1 (0,4)	-
IVA	123 (51,9)	120 (50,0)
IVB	112 (47,3)	120 (50,0)
a: Ein weiterer Stratifizierungsfaktor war die PD-L1-Expression ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$).		
b: CTx ist definiert als platinbasierte Chemotherapie.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

Studiendesign

Die POSEIDON-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, kontrollierte, globale Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab oder Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit einer histologisch oder zytologisch dokumentierten NSCLC-Erkrankung im Stadium IVA oder IVB. Eingeschlossene Patient:innen mussten Tumore ohne aktivierende EGFR-Mutationen und/oder ALK-Translokation aufweisen sowie einen bekannten Tumor PD-L1-Status und einen

ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E dokumentiert.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1:1 den folgenden drei Behandlungsarmen zugeteilt:

- Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie
- Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie
- Platinbasierte Chemotherapie

Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Status ($\geq 50\%$, $< 50\%$), Krankheitsstadium (IVA, IVB) und Histologie (platteneithelial, nicht-platteneithelial).

Im vorliegenden Dossier wurden nur die für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme dargestellt; diese sind Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie. Im Folgenden werden ausschließlich die für dieses Nutzendossier relevanten Studienarme betrachtet.

Im Verum-Arm erhielten die Patient:innen Durvalumab 1.500 mg als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten und Tremelimumab 75 mg ebenfalls als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in den Wochen 0, 3, 6 und 9, außerdem 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie. In der Folge erhielten die Patient:innen Durvalumab 1.500 mg als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten alle 4 Wochen ab Woche 12 bis zur Krankheitsprogression. Zu Woche 16 erhielten die Patient:innen eine weitere Dosis Tremelimumab 75 mg als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten. Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed 500 mg/m² wurde alle 4 Wochen ab Woche 12 bis zur Krankheitsprogression verabreicht. Für eine Pemetrexed Erhaltungstherapie kamen ausschließlich Patient:innen mit Nicht-Platteneithelkarzinom infrage, die auch anfänglich bereits mit Pemetrexed behandelt wurden.

Im Kontrollarm erhielten die Patient:innen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie für 4-6 Zyklen. Patient:innen mit Platteneithelkarzinom erhielten Gemcitabin 1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 eines 21 Tage-Zyklus zusammen mit Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 oder Gemcitabin 1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 eines 21 Tage-Zyklus zusammen mit Carboplatin (Fläche unter der Kurve [*Area under the Curve*, AUC] 5 oder 6) an Tag 1. Patient:innen mit Nicht-Platteneithelkarzinom erhielten Pemetrexed 500 mg/m² mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus oder Pemetrexed 500 mg/m² mit Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 eines 21 Tage-Zyklus. Unabhängig von der Histologie konnten die Patient:innen alternativ nab-Paclitaxel 100 mg/m² an Tag 1, 8, und 15 eines 21-Tage Zyklus mit Carboplatin (AUC 5 oder 6) an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus erhalten. Patient:innen mit nicht-platteneithelialer Histologie, die während der Kombinationschemotherapie Pemetrexed erhalten haben, bekamen eine Erhaltungstherapie mit 500 mg/m² Pemetrexed alle 4 Wochen ab Woche 12 bis Progression (*Progressive Disease*, PD). Patient:innen, deren Gewicht auf 30 kg oder darunter fiel, erhielten eine gewichtsabhängige Dosierung, von 20 mg/kg Durvalumab und 1 mg/kg Tremelimumab alle 3 Wochen, bis sich das

Gewicht auf >30 kg erhöhte. Ab diesem Zeitpunkt erhielten die Patient:innen die feste Dosierung von 1.500 mg Durvalumab und 75 mg Tremelimumab. Ein *Cross-over* war nicht erlaubt.

Die Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, Symptomatik und Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Die im Dossier vorliegende Analyse des PFS basiert auf dem Datenschnitt vom 24. Juli 2019, da das finale PFS bereits erreicht und deshalb keine weitere Analyse dieses Endpunkts durchgeführt wurde. Die Analysen zu allen weiteren Morbiditätsendpunkten basieren auf dem Datenschnitt vom 12. März 2021. Die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten fand zu diesem Zeitpunkt statt, da bereits mehr als drei Viertel der Patient:innen aufgrund von Tod, *Lost-to-follow-up* oder Rückzug der Einverständniserklärung aus der Studie ausgeschieden waren (76,3% der Patient:innen im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und 88,1% der Patient:innen im platinbasierte Chemotherapie-Arm) und somit keine relevanten zusätzlichen Daten aus einem anderen Datenschnitt erwartet wurden. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) basieren auf dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2021. Die Endpunkte OS, SUE und SUESI wurden zum aktuellsten Datenschnitt vom 11. März 2022 ausgewertet.

Die POSEIDON-Studie wurde in 18 Ländern und in 142 Zentren durchgeführt. Die erste Patientin bzw. der erste Patient wurde am 27. Juni 2017 randomisiert, die letzte Patientin bzw. der letzte Patient wurde am 19. September 2018 randomisiert.

Insgesamt wurden 1.013 Patient:innen in der Studie randomisiert: Hiervon wurden 338 Patient:innen in den Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und 337 Patient:innen in den Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie randomisiert.

Aufgrund des ergänzend dargestellten direkten Vergleichs zu Fragestellung 1, ist aus der eingeschlossenen POSEIDON-Studie im Abschnitt 4.3.1 lediglich die Teilpopulation der Patient:innen relevant, deren Tumore eine PD-L1-Expression von <50% der Tumorzellen aufweisen. Die Teilpopulation der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (Fragestellung 2) wird in Abschnitt 4.3.2 behandelt.

Studienpopulation/relevante Teilpopulation (Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%)

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, Ethnie und Raucherstatus waren die Behandlungsarme vergleichbar. Das mittlere Alter im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie lag bei jeweils 62,9 Jahren. In beiden Behandlungsarmen war die überwiegende Mehrheit der Patient:innen männlich: im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie 82,3% der Patient:innen und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie 74,6% der Patient:innen. Zudem waren etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen weißer Abstammung

(Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 63,3% und platinbasierte Chemotherapie: 56,3%) und der Großteil aller Patient:innen nicht hispanisch oder Latino (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 87,3% und platinbasierte Chemotherapie: 84,2%). Bezüglich des Raucherstatus handelte es sich bei einem Großteil der Patient:innen um ehemalige oder aktive Raucher:innen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 85,2% und platinbasierte Chemotherapie: 75,8%).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie wiesen 66,2% der Patient:innen zu *Baseline* einen ECOG-PS von 1 auf, im platinbasierte Chemotherapie-Arm waren es 65,8%. Bei einem Großteil der Patient:innen konnten keine Hirn-/ZNS-Metastasen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 90,3% und platinbasierte Chemotherapie: 85,8%) oder Lebermetastasen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 76,4% und platinbasierte Chemotherapie: 77,9%) nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Stratifizierungsfaktoren Histologie und Krankheitsschwere waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar. Etwa ein Drittel der Patient:innen wiesen ein Plattenepithelkarzinom auf (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 37,1% und platinbasierte Chemotherapie: 37,5%) und etwa die Hälfte der Patient:innen befanden sich im Krankheitsstadium IVA (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 51,9% und platinbasierte Chemotherapie: 50,0%).

Die mediane gesamte Behandlungsdauer im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie betrug 29,0 Wochen, wobei die mediane Behandlungsdauer mit der Durvalumab-Komponente 28,0 Wochen, mit der Tremelimumab-Komponente 20,0 Wochen und mit der Chemotherapie-Komponente 14,7 Wochen betrug. Im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie betrug die mediane Behandlungsdauer 18,0 Wochen. Als Chemotherapie erhielten 12,6% (im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie) bzw. 16,2% (im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie) eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und 87,0% bzw. 83,8% eine Kombinationstherapie mit Carboplatin. Insgesamt sind im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie 14,8% und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie 6,3% der Patient:innen zum Datenschnitt vom 12. März 2021 noch in der Studie. Es erhielten 44,2% bzw. 59,2% eine anschließende Folgetherapie für ihre Erkrankung.

Tabelle 4-17: Disposition in der POSEIDON-Studie (Population mit einer PD-L1-Expression <50%) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240
Behandlungsdauer (Wochen)^a		
Gesamt:	N=231 ^b	N=240
MW (SD)	45,4 (44,8)	26,6 (30,3)
Median (Min-Max)	29,0 (2-175)	18,0 (1-184)
Durvalumab:	N=231 ^b	-
MW (SD)	44,4 (44,4)	-
Median (Min-Max)	28,0 (2-175)	-
Tremelimumab:	N=231 ^b	-
MW (SD)	17,3 (7,6)	-
Median (Min-Max)	20,0 (2-38)	-
CTx:	N=230	N=240
MW (SD)	33,5 (38,6)	26,6 (30,3)
Median (Min-Max)	14,7 (2-172)	18,0 (1-184)
Chemotherapie-Regime (CTx)^c; n (%)		
Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed	21 (9,1)	25 (10,4)
Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	8 (3,5)	14 (5,8)
Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed	117 (50,6)	120 (50,0)
Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin	72 (31,2)	69 (28,8)
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	12 (5,2)	12 (5,0)
Disposition; n (%)		
Patient:innen, die beim Datenschnitt noch Durvalumab erhielten	14 (6,0)	-
Patient:innen, die die Behandlung mit Durvalumab abgebrochen haben	217 (93,5)	-
– Entscheidung der Patientin/des Patienten	12 (5,2)	
– Unerwünschtes Ereignis	43 (18,5)	
– Verschlechterung der Erkrankung	160 (69,0)	
– Andere	2 (0,9)	
Patient:innen mit <i>Re-Treatment</i>	8 (3,8)	-
Patient:innen, die beim Datenschnitt noch Tremelimumab erhielten	0 (0)	-
Patient:innen, die die Behandlung mit Tremelimumab plangemäß beendet haben	143 (61,6)	-

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240
Patient:innen, die die Behandlung mit Tremelimumab nicht plangemäß beendet haben	88 (37,9)	-
– Entscheidung der Patientin/des Patienten	6 (2,6)	
– Unerwünschtes Ereignis	24 (10,3)	
– Schwere Protokollverletzung	0	
– Verschlechterung der Erkrankung	5 (23,7)	
– <i>Lost to follow-up</i>	0	
– Andere	3 (1,3)	
Patient:innen, die beim Datenschnitt noch CTx erhielten	8 (3,4)	3 (1,3)
Patient:innen, die die Behandlung mit CTx nicht plangemäß beendet haben	56 (24,1)	85 (35,7)
– Entscheidung der Patientin/des Patienten	5 (2,2)	8 (3,4)
– Unerwünschtes Ereignis	19 (8,2)	21 (8,8)
– Schwere Protokollverletzung	0	2 (0,8)
– Verschlechterung der Erkrankung	31 (13,4)	52 (21,8)
– <i>Lost to follow-up</i>	0	1 (0,4)
– Andere	1 (0,4)	1 (0,4)
Patient:innen, die beim Datenschnitt noch eine Behandlung ^d erhielten	15 (6,5)	3 (1,3)
Patient:innen, die beim Datenschnitt die Behandlung ^e beendet haben	217 (93,5)	235 (98,7)
Patient:innen, die beim Datenschnitt noch in der Studie waren	35 (14,8)	15 (6,3)
Patient:innen, die die Studie beim Datenschnitt nicht plangemäß beendet haben	202 (85,2)	225 (93,8)
– Tod	193 (81,4)	214 (89,2)
– <i>Lost to follow-up</i>	3 (1,3)	1 (0,4)
– Einwilligung zurückgezogen	6 (2,5)	10 (4,2)
Patient:innen mit einer anschließenden Folgetherapie	102 (44,2)	142 (59,2)
– Systemische Therapie	93 (40,3)	136 (56,7)
– Immuntherapie	18 (7,8)	75 (31,3)
– Immuntherapie	9 (3,9)	15 (6,3)
– Zielgerichtete Therapie	3 (1,3)	6 (2,5)
– Andere	37 (16,0)	50 (20,8)
– Radiotherapie		

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240
Datenschnitt: 12. März 2021		
a: Die Gesamtbehandlungsdauer berechnet sich aus dem Minimum aus (Datum der letzten Infusion/Dosierung des letzten Zyklus + 20 Tage [wenn die letzte Infusion/Dosierung während der Kombination erfolgte]/Datum der letzten Infusion/Dosierung des letzten Zyklus + 27 Tage [wenn die Infusion/Dosierung während der Aufrechterhaltung der Tremelimumab-Wiederholungsbehandlung erfolgte], Datum des Todes, Datum der DCO [Death Certificate Only]) abzüglich des Datums der ersten Infusion/Dosierung des ersten Zyklus + 1.		
b: Anzahl der Patient:innen, die eine Behandlung erhalten haben.		
c: Die Wahl der Chemotherapie für CTx lag im Ermessen der Prüffärztin/des Prüffarztes.		
d: Die Prozentsätze werden anhand der Anzahl der Patient:innen berechnet, die eine Behandlung erhalten haben.		
e: Die Behandlung von Patient:innen gilt als abgebrochen, wenn alle Studienbehandlungen abgesetzt wurden.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beobachtungsdauer

Die mediane Beobachtungsdauer (siehe Tabelle 4-18) für das Gesamtüberleben betrug unter Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie 13,11 Monate und unter platinbasierter Chemotherapie 11,35 Monate. Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, PGIC und EQ-5D VAS waren die medianen Beobachtungsdauern ebenfalls unterschiedlich und lagen im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zwischen 6,57 und 8,15 Monaten, im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie zwischen 4,67 und 5,37 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für die unerwünschten Ereignisse betrug 7,79 Monate im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und 5,55 Monate im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie.

Tabelle 4-18: Beobachtungsdauern in der POSEIDON-Studie (Population mit einer PD-L1-Expression <50%) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^a (Monate)		
n	237	240
Median	13,11	11,35
Min; Max	0,4; 55,0	0,1; 55,0
Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben^a (Monate)		
n	237	240
Median	4,86	4,63
Min; Max	0,0; 21,7	0,0; 22,8

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240
Beobachtungsdauer für progressionsfreies Überleben 2^a (Monate)		
n	237	240
Median	9,82	9,23
Min; Max	0,0; 42,2	0,0; 41,6
Beobachtungsdauer für objektive Ansprechrates^a (Monate)		
n	236	240
Median	1,61	2,74
Min; Max	0,0; 35,3	0,0; 41,6
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30^b (Monate)		
n	233	234
Median	6,57	4,67
Min; Max	0,0; 40,0	0,0; 41,7
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-LC13^b (Monate)		
n	233	234
Median	6,57	4,67
Min; Max	0,0; 40,0	0,0; 41,7
Beobachtungsdauer für EQ-5D-5L VAS^b (Monate)		
n	233	234
Median	6,57	4,67
Min; Max	0,0; 40,0	0,0; 41,7
Beobachtungsdauer für PGIC^b (Monate)		
n	210	214
Median	8,15	5,37
Min; Max	0,7; 40,0	0,7; 41,7
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^c (Monate)		
n	231	240
Median	7,79	5,55
Min; Max	0,4; 52,3	0,2; 53,6

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240
<p>Datenschnitte: 11. März 2022 (Gesamtüberleben), 24. Juli 2019 (progressionsfreies Überleben), 12. März 2021 (progressionsfreies Überleben 2, objektive Ansprechrate, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS und PGIC) und 25. Oktober 2021 (unerwünschte Ereignisse)</p> <p>a: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des jeweiligen Ereignisses oder bis zur Zensurierung.</p> <p>b: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des Fragebogens.</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Minimum aus: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Datum des Starts der ersten Folgetherapie oder Datum des Todes.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

POSEIDON-Studie

Aufgrund der ergänzenden Darstellung der direkt vergleichenden POSEIDON-Daten (PD-L1-Expression <50%) erfolgt die Diskussion der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in diesem Abschnitt sowohl für die Teilpopulationen der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%, als auch für $\geq 50\%$.

Die Teilpopulationen der Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression <50% oder $\geq 50\%$ waren im Behandlungsarm mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie sowie im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Krankheitscharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-16 <50%; siehe Tabelle 4-93 $\geq 50\%$).

Die Population der NSCLC-Patient:innen in der POSEIDON-Studie ist größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patient:innen dieser Indikation in Deutschland vergleichbar.

Die Mehrheit der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% ist in beiden Behandlungsarmen männlich (82,3% im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, 74,6% im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie). Für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ist der Anteil an Erkrankten mit 73,3% im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und 71,1% im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie ebenso überwiegend männlich. Insgesamt entspricht dies auch dem Anteil der Erkrankten NSCLC-Patient:innen in Deutschland [41].

Das mediane Alter in der POSEIDON-Studie ist in beiden Behandlungsarmen mit 63-64 Jahren etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit Lungenkarzinom. Im Jahr 2018 lag in Deutschland das mediane Erkrankungsalter für Lungenkarzinome (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

[*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-109*] C33.0-C34.0) für Männer bei 70 Jahren, für Frauen bei 69 Jahren [41]. Jedoch ist das mediane Alter der POSEIDON-Studie vergleichbar mit dem medianen Alter in weiteren klinischen Studien mit ähnlicher Studienpopulation [42-44].

Bezogen auf den Raucherstatus sind in der Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% sowohl im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie als auch im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie überwiegend ehemalige Raucher:innen (57,8%; 55,4%). Der Anteil aktiver Raucher:innen beläuft sich im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie auf 27,4% und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie auf 20,4%.

Bei der Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ist der Anteil ehemaliger Raucher:innen 57,4% für den Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber 59,8% ehemalige Raucher:innen im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie. Der Anteil aktiver Raucher:innen beläuft sich auf 18,8% im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie auf 17,5%. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) sind Lungenkarzinome bei Männern zu bis zu 90% auf das Rauchen zurückzuführen, bei Frauen sind es mindestens 60% [41].

Knapp zwei Drittel der Patient:innen zeigen in beiden Armen der POSEIDON-Studie und in beiden Teilpopulationen eine nicht-plattenepitheliale Histologie (62,9% bzw. 64,4% im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, 62,5% bzw. 66% im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie), was der histologischen Unterteilung durch das RKI entspricht. Dort werden vor allem drei Haupttypen des Lungenkarzinoms unterschieden: Adenokarzinome machen 43% der Fälle aus, rund 22% sind Plattenepithelkarzinome und in etwa 15% liegt ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vor [41]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 66% für das Adenokarzinom, welches der nicht-plattenepithelialen Histologie entspricht.

Bei Konzeption des Studiendesigns und Studienstart der POSEIDON-Studie empfohlen relevante Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als Erstlinientherapie für Patient:innen mit metastasiertem NSCLC ohne behandelbare Mutationen oder Translokationen. Somit entsprach auch die in der POSEIDON-Studie verabreichte Vergleichstherapie dem damaligen deutschen Versorgungskontext.

Insgesamt sind die relevanten Teilpopulationen der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%, als auch $\geq 50\%$ mit typischen Patient:innen in Deutschland vergleichbar, sodass sich die jeweiligen Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
POSEIDON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach der Festlegung der Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie (basierend auf der für die Patientin oder den Patienten am besten geeigneten Option) durch die Prüfarzt:innen oder einen entsprechend ausgebildeten Delegierten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mithilfe eines *Interactive Voice/Web Response System* (IVRS/IWRS). Die Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert nach der Histologie (platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial), PD-L1-Expression (<50% gegenüber ≥50%) und Krankheitsschwere (Stadium IVA gegenüber IVB).

Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war nicht gegeben, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studien verblindet.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-20: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	Unerwünschte Ereignisse
		Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Symptomatik und Gesundheitszustand ^a		
POSEIDON	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und durch den PGIC						
b: Anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Operationalisierung
POSEIDON	<p>Gesamtüberleben</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren.</p> <p>Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [plattenepithelial gegenüber nicht-plattenepithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [plattenepithelial gegenüber nicht-plattenepithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) berechnet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Das Ereignis „Tod“ ist jedoch stets objektiv feststellbar, daher ergab sich durch die fehlende Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem mFAS anhand der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% durchgeführt. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ein *Cross-over* zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON -Studie Population	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
OS	237	194 (81,9)	13,3 [10,3; 15,7]	240	217 (90,4)	12,0 [10,6; 14,1]	0,80 [0,66; 0,97]; 0,0259
Datenschnitt: 11. März 2022 a: Die Analyse wurde mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt. b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Das Risiko zu versterben war im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zum Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie statistisch signifikant um 20% reduziert (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97]; p=0,0259). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 81,9% (194 Patient:innen) im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu 90,4% (217 Patient:innen) im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie verstorben. Damit zeigte sich unter Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug in diesem Behandlungsarm zum Zeitpunkt der Auswertung 13,3 Monate, im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie waren es 12,0 Monate. Damit war das mediane Überleben im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie um 1,3 Monate verlängert im Vergleich zum Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie.

In Abbildung 3 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

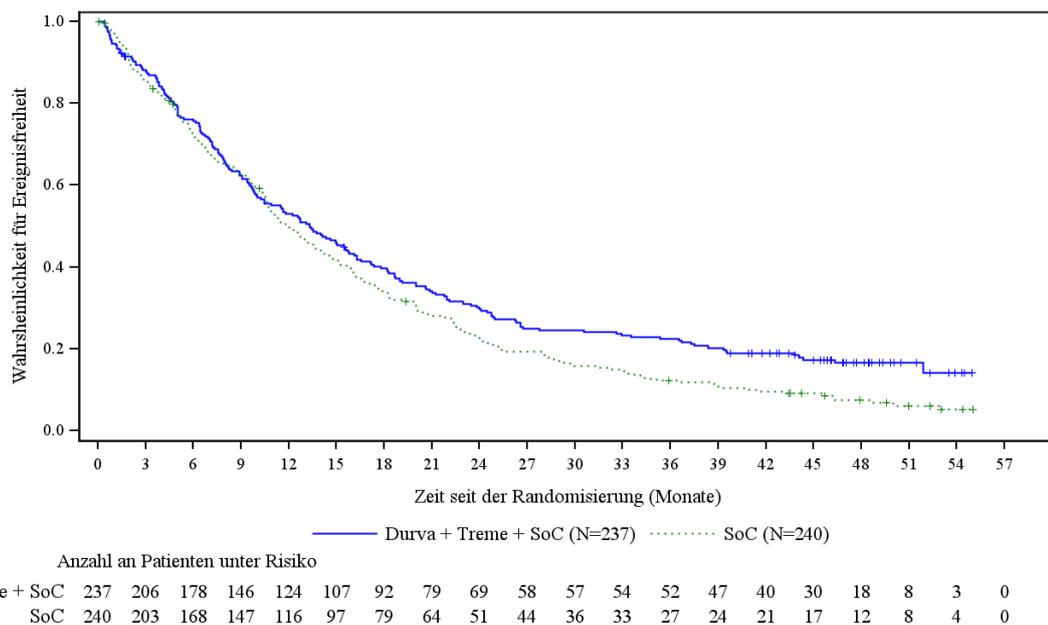


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Operationalisierung
POSEIDON	<p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund ohne vorherige Progression, unabhängig davon, ob die Patient:innen die randomisierte Therapie abbrachen oder eine andere Krebstherapie vor der Progression erhielten.</p> <p>Patient:innen, die keine Progression aufwiesen und nicht verstarben, wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) zensiert. Falls die Patient:innen nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine Progression aufwiesen oder verstarben, wurden sie zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) vor den zwei verpassten Visiten zensiert. Patient:innen, die keine durchgeführte Visite oder keine <i>Baseline</i>-Daten hatten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch BICR anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1. Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) berechnet.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts basierte auf dem mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Progressionsfreies Überleben 2</p> <p>Progressionsfreies Überleben 2 war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression (Beurteilung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt mittels jeweiliger Routinemethoden z. B. objektive radiologische Bildgebung, symptomatische Progression) oder Tod aus jeglichem Grund ohne zweite Progression.</p> <p>Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse ohne eine zweite Progression am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite, zu der bekannt war, dass keine zweite Progression vorlag, zensiert. Patient:innen, deren erstes PFS-Ereignis der Tod war, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen ohne erstes PFS-Ereignis wurden zur letzten durchgeführten RECIST-Erhebung (Version 1.1) zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte analog zur Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie: POSEIDON	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PFS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
PFS2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte durch das BICR anhand von objektiven RECIST-Kriterien, sodass weder das offene Studiendesign noch eine individuelle Endpunktbewertung einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat.

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben 2 erfolgte anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch die Prüferin oder den Prüfer z. B. mittels radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens und des progressionsfreien Überlebens 2 wurde basierend auf dem mFAS anhand der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% durchgeführt. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als niedrig und für PFS2 als hoch bewertet.

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

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-26: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON -Studie Population	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
mFAS- Population	237	175 (73,8)	6,0 [4,7; 6,5]	240	183 (76,3)	4,8 [4,6; 6,1]	0,77 [0,63; 0,96]; 0,0174
Datenschnitt: 24. Juli 2019							
a: Die Analyse erfolgte mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

In der Studie hatten 73,8% (175 Patient:innen) im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie eine Progression oder verstarben im Vergleich zu 76,3% (183 Patient:innen) im platinbasierte Chemotherapie-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,77 [0,63; 0,96]; p=0,0174). Das mediane PFS lag für Patient:innen im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei 6,0 Monaten, im platinbasierte Chemotherapie-Arm bei 4,8 Monaten.

In Abbildung 4 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben dargestellt.

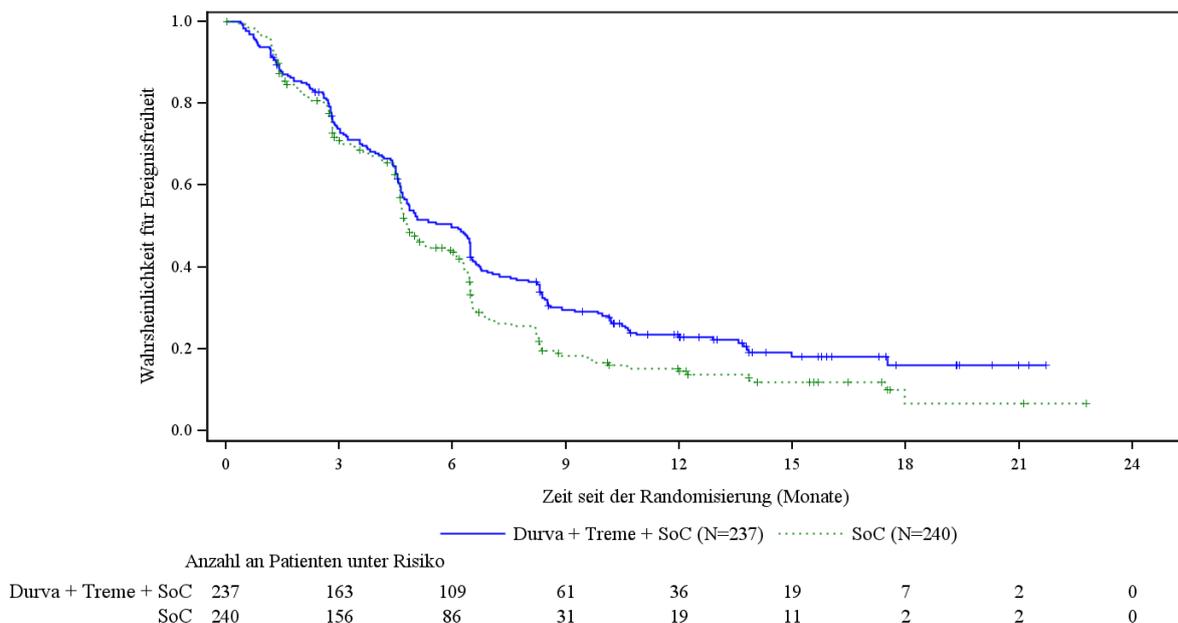


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 24. Juli 2019)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Progressionsfreies Überleben 2

Tabelle 4-27: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON -Studie Population	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
mFAS- Population	237	198 (83,5)	10,2 [8,5; 11,8]	240	220 (91,7)	9,6 [8,3; 10,8]	0,81 [0,67; 0,98]; 0,0329

Datenschnitt: 12. März 2021

a: Die Analyse erfolgte mittels eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.

b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.

c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der Studie hatten 83,5% (198 Patient:innen) im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie eine zweite Progression oder verstarben im Vergleich zu 91,7% (220 Patient:innen) im platinbasierte Chemotherapie-Arm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten zu Tremelimumab + Durvalumab +

platinbasierte Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,81 [0,67; 0,98]; p=0,0329). Bei Patient:innen im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie lag das mediane PFS2 bei 10,2 Monaten, im platinbasierte Chemotherapie-Arm bei 9,6 Monaten.

In Abbildung 5 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben 2 dargestellt.

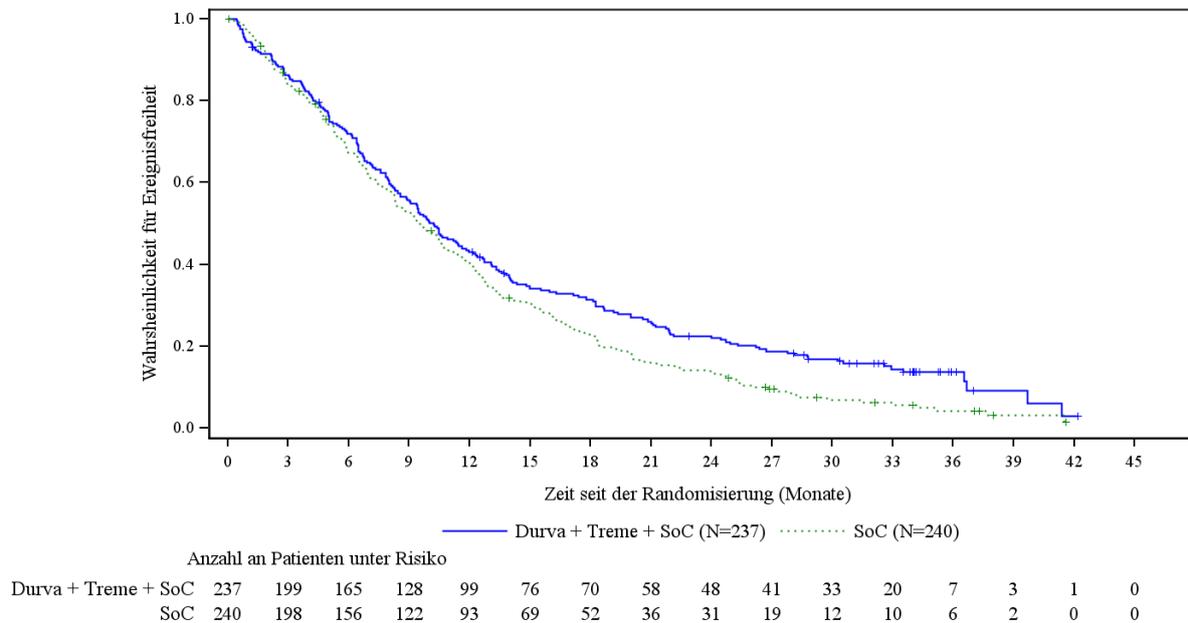


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für PFS2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Tumoransprechen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Operationalisierung
POSEIDON	<p>Objektive Ansprechrates</p> <p>Die objektive Ansprechrates wurde definiert als prozentualer Anteil an Patient:innen mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen (CR oder PR definiert gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) und basierte auf der Teilpopulation aller Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates erfolgte durch ein BICR anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1.</p> <p>In die Bewertung der objektiven Ansprechrates gingen alle Daten bis zur Progression ein oder bis zur letzten auswertbaren Bewertung bei Fehlen einer Progression. Patient:innen, die die Behandlung ohne Progression abgebrochen haben, eine anschließende Folgetherapie erhielten und dann darauf ansprachen, wurden nicht als Responder eingestuft.</p> <p>Die Analyse der objektiven Ansprechrates erfolgte für das OR, das RR und die RD unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, eines Log-binomial-Modells bzw. eines Binomial-Modells mit Adjustierung bezüglich des Krankheitsstadiums und der Histologie. Das <i>Likelihood-Ratio</i>-KI und der Test basierten auf einem Profil-<i>Likelihood</i>-Ansatz.</p> <p>Die Analyse basierte auf dem mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte durch BICR anhand von objektiven RECIST-Kriterien, sodass weder das offene Studiendesign noch eine individuelle Endpunktbewertung einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat.

Die Analyse der objektiven Ansprechrate wurde basierend auf allen Patient:innen des mFAS mit einer PD-L1-Expression <50% durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung aufwiesen. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Population	Durvalumab + Tremelimumab + CTx		CTx		Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert
mFAS-Population	236	103 (43,6)	236	72 (30,5)	1,76 [1,21; 2,58] 0,003	nicht berichtet	nicht berichtet
Datenschnitt 12. März 2021							
a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodell, Log-binomial- bzw. Binomial-Modell (Adjustierung nach Krankheitsstadium und Histologie). Der p-Wert war zweiseitig. Das <i>Likelihood-Ratio</i> -KI und der Test basierten auf einem Profil- <i>Likelihood</i> -Ansatz.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die objektive Ansprechrate unter der Kombinationstherapie Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie war gegenüber einer Therapie mit platinbasierter Chemotherapie statistisch signifikant größer (OR [95%-KI]: 1,76 [1,21; 2,58]; p=0,003). Insgesamt erreichten 43,6% der Patient:innen aus dem Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie ein objektives Ansprechen, im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie waren es 30,5%.

Ergänzend, jedoch nicht als einzelner Endpunkt, wird die Dauer des Tumoransprechens dargestellt – definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (vollständiges Ansprechen [*Complete Response*, CR] oder partielles Ansprechen [*Partial Response*, PR]) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod (in Abwesenheit einer Krankheitsprogression).

Die mediane Dauer des Ansprechens unter der Kombinationstherapie Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie betrug 6,9 Monate und unter der platinbasierten Chemotherapie 3,8 Monate (siehe Tabelle 34 im CSR [45]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Symptomatik und Gesundheitszustand (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Operationalisierung
POSEIDON	<p>EORTC QLQ-C30 – Symptomatik und Gesundheitszustand</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen sowie fünf Einzelsymptomen und einer Frage bezüglich der finanziellen Auswirkung der Erkrankung, sowie zu einem globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden können. Die Auswertung der Fragen erfolgt gemäß <i>EORTC-Scoring Manual</i> [23, 28]. Die Skalen werden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen stehen für einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere Funktion. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome bedeuten höhere Werte hingegen eine ausgeprägtere Symptomatik.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Version 3.0 wurde zu <i>Baseline</i>, zu den Zyklen 1-4 alle 3 Wochen, zu den Zyklen 5-7 alle 4 Wochen und dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression und anschließend alle 8 Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt, erhoben.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt.</p> <p>Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Skalen betrachtet:</p> <p>Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermüdung • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="395 286 587 315">Einzelsymptome:</p> <ul data-bbox="443 331 655 495" style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Obstipation • Diarrhö <p data-bbox="395 510 587 539">Sowie zusätzlich:</p> <ul data-bbox="443 555 794 584" style="list-style-type: none"> • Finanzielle Schwierigkeiten <p data-bbox="395 600 1345 651">Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analyse durchgeführt:</p> <ul data-bbox="443 667 1390 757" style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 10 Punkte (entspricht einer Zunahme um ≥ 10 Punkte). <p data-bbox="491 763 1390 913">Patient:innen, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen (einschließlich Patient:innen, bei denen aufgrund ihres <i>Baseline</i>-Wertes kein Risiko einer Verschlechterung bestand) oder die nach zwei oder mehr verpassten Visiten eine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen, wurden bei der letzten auswertbaren PRO-Bewertung zensiert (gegebenenfalls vor der verpassten Visite).</p> <p data-bbox="491 920 1390 1070">Patient:innen, die innerhalb von zwei Visiten nach der letzten auswertbaren PRO-Beurteilung gestorben sind, ohne dass eine klinisch relevante Verschlechterung eingetreten ist, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Patient:innen, für die keine auswertbare Bewertung zu <i>Baseline</i> vorlag oder keine auswertbare Bewertung nach <i>Baseline</i> vorlag, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p data-bbox="491 1077 1366 1256">Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests berechnet. Die Stratifizierung für die genannten Analysen erfolgte jeweils nach Histologie (platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial) und Krankheitsschwere (IVA gegenüber IVB).</p> <ul data-bbox="443 1272 1390 1422" style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse (abgelegt in Anhang 4-G): Mittlere Änderung der Symptome zum Ausgangswert bis zur Progression oder Tod (je nachdem, was früher eintrat) mittels einer MMRM-Analyse. Visiten mit weniger als 25% der Patient:innen in jedem Arm wurden ausgeschlossen. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM. <p data-bbox="491 1429 1382 1496">Die Analysen basierten auf allen Patient:innen des mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%.</p> <p data-bbox="395 1541 842 1570">EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen</p> <p data-bbox="395 1576 1369 1666">Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Lungenkarzinom-spezifisches Modul des EORTC und umfasst 13 Fragen zur Erfassung von Symptomen sowie behandlungsbedingter Symptome und Schmerzmedikation [27].</p> <p data-bbox="395 1673 1406 1800">Der EORTC QLQ-LC13 wurde zu <i>Baseline</i>, zu den Zyklen 1-4 alle 3 Wochen, zu den Zyklen 5-7 alle 4 Wochen und dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression und anschließend alle 8 Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt, erhoben.</p> <p data-bbox="395 1807 1369 1897">Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig, ohne Unterstützung durch das Studienpersonal, zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt. Dabei sollte zunächst der EORTC QLQ-C30 ausgefüllt werden, im Anschluss daran der EORTC QLQ-LC13.</p>

Im Rahmen der Symptomatik wurden folgende Symptome betrachtet:

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

Für die oben genannten Symptome wurden Analysen analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt:

- **Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung** unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.
- Sensitivitätsanalyse (abgelegt in Anhang 4-G): **Mittlere Änderung der Symptome** mittels MMRM. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.

Die Analysen basierten auf allen Patient:innen des mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%.

EQ-5D-5L VAS – Gesundheitszustand

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches sowie krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Der EQ-5D-5L besteht aus einem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS). Die Werte der VAS reichen von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand), dabei spiegelt die VAS des EQ-5D-5L den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten wider [32].

Der EQ-5D-5L wurde zu *Baseline*, zu den Zyklen 1-4 alle 3 Wochen, zu den Zyklen 5-7 alle 4 Wochen und dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression und anschließend alle 8 Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt, erhoben.

Für die VAS des EQ-5D-5L wurden Analysen analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt:

- **Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung** unter Verwendung einer MID von 15 Punkten.
- Sensitivitätsanalyse (abgelegt in Anhang 4-G): **Mittlere Änderung der Symptome** mittels MMRM. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.
 - Die Analysen basierten auf allen Patient:innen des mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%.

PGIC – Gesundheitszustand

Der PGIC basiert auf einer 7-Punkte-Skala und gibt die Einschätzung der Patientin oder des Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands seit Beginn der Behandlung an [37]:

- Sehr viel besser
- Viel besser
- Wenig besser

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Keine Veränderung Wenig schlechter Viel schlechter Sehr viel schlechter <p>Der PGIC wurde zum den Zyklen 2-4 alle 3 Wochen, zu den Zyklen 5-7 alle 4 Wochen und dann alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression und anschließend alle 8 Wochen bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt, erhoben.</p> <p>Es wurden folgende Analysen analog zu den Analysen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur ersten Verschlechterung im PGIC (Antwortmöglichkeit 6 oder 7 (viel schlechter, sehr viel schlechter) Sensitivitätsanalyse (abgelegt in Anhang 4-G): Mittlere Änderung im PGIC mittels MMRM. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM. <p>Die Analysen basierten auf allen Patient:innen des mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression <50%.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik und Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Symptomatik und Gesundheitszustand wurde durch die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen, Einzelsymptome und finanzielle Auswirkung), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und durch den PGIC operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Fragebögen waren immer vor jeglichen medizinischen Untersuchungen auszufüllen, damit die Patient:innen in der persönlichen Einschätzung ihrer Symptomatik und des Gesundheitszustands nicht von den unmittelbaren medizinischen Untersuchungen bzw. Ergebnissen beeinflusst werden konnten.

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden.

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Responderanalysen unter Verwendung etablierter MID durchgeführt. Die Analyse basierte auf dem mFAS der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D-5L waren zu *Baseline* hoch ($\geq 90\%$) und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis einschließlich Woche 16 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (Tabelle 4-33).

Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Tabelle 4-33: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON -Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	<i>Compliance Rate (%)</i>	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	<i>Compliance Rate (%)</i>
EORTC QLQ-C30						
<i>Baseline</i>	237	226	95,4	240	229	95,4
Woche 3	237	212	89,5	240	213	88,8
Woche 6	224	173	77,2	229	188	82,1
Woche 9	214	170	79,4	215	163	75,8
Woche 12	204	160	78,4	204	152	74,5
Woche 16	195	151	77,4	195	140	71,8
Woche 20	188	143	76,1	183	116	63,4
Woche 24	166	121	72,9	162	97	59,9
Woche 28	168	108	64,3	148	91	61,5

POSEIDON -Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)
Woche 32	130	98	75,4	117	66	56,4
Woche 36	140	91	65,0	124	62	50,0
Woche 40	105	80	76,2	79	49	62,0
Woche 44	117	73	62,4	100	46	46,0
Woche 48	81	64	79,0	59	35	59,3
Woche 52	100	62	62,0	85	35	41,2
Woche 56	73	55	75,3	43	31	72,1
Woche 60	86	51	59,3	69	28	40,6
Woche 64	63	46	73,0	39	29	74,4
Woche 68	76	43	56,6	61	20	32,8
Woche 72	55	43	78,2	34	23	67,6
Woche 76	71	39	54,9	53	18	34,0
Woche 80	52	43	82,7	29	20	69,0
Woche 84	63	35	55,6	42	17	40,5
Woche 88	49	34	69,4	25	14	56,0
Woche 92	59	31	52,5	37	17	45,9
Woche 96	43	34	79,1	19	12	63,2
Woche 100	51	34	66,7	33	13	39,4
Woche 104	40	28	70,0	18	9	50,0
Woche 108	51	26	51,0	31	13	41,9
Woche 112	36	25	69,4	16	9	56,3
Woche 116	47	23	48,9	25	9	36,0
Woche 120	34	22	64,7	13	10	76,9
Woche 124	44	20	45,5	22	8	36,4
Woche 128	31	20	64,5	10	6	60,0
Woche 132	39	18	46,2	19	7	36,8
Woche 136	28	18	64,3	8	5	62,5
Woche 140	33	16	48,5	16	4	25,0
Woche 144	24	18	75,0	7	3	42,9
Woche 148	28	11	39,3	14	3	21,4
Woche 152	19	10	52,6	5	2	40,0
Woche 156	21	8	38,1	10	2	20,0
Woche 160	13	4	30,8	4	2	50,0

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

POSEIDON -Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	<i>Compliance Rate (%)</i>	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	<i>Compliance Rate (%)</i>
Woche 164	10	4	40,0	8	2	25,0
Woche 168	4	2	50,0	4	2	50,0
Woche 172	8	1	12,5	5	0	0
Woche 176	1	1	100	3	1	33,3
Woche 180	3	0	0	4	1	25,0
Woche 184	1	0	0	1	0	0
Woche 188	1	0	0	1	0	0
Gesamt	3763	2695	71,6	3108	2022	65,1
EORTC QLQ-LC13						
<i>Baseline</i>	237	226	95,4	240	229	95,4
Woche 3	237	212	89,5	240	212	88,3
Woche 6	224	173	77,2	229	186	81,2
Woche 9	214	169	79,0	215	163	75,8
Woche 12	204	160	78,4	204	152	74,5
Woche 16	195	150	76,9	195	140	71,8
Woche 20	188	141	75,0	183	115	62,8
Woche 24	166	121	72,9	162	97	59,9
Woche 28	168	108	64,3	148	91	61,5
Woche 32	130	98	75,4	117	66	56,4
Woche 36	140	91	65,0	124	62	50,0
Woche 40	105	80	76,2	79	49	62,0
Woche 44	117	73	62,4	100	46	46,0
Woche 48	81	64	79,0	59	35	59,3
Woche 52	100	62	62,0	85	35	41,2
Woche 56	73	55	75,3	43	31	72,1
Woche 60	86	51	59,3	69	28	40,6
Woche 64	63	46	73,0	39	29	74,4
Woche 68	76	43	56,6	61	20	32,8
Woche 72	55	43	78,2	34	23	67,6
Woche 76	71	39	54,9	53	18	34,0
Woche 80	52	43	82,7	29	20	69,0
Woche 84	63	35	55,6	42	17	40,5
Woche 88	49	34	69,4	25	14	56,0

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

POSEIDON -Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)
Woche 92	59	31	52,5	37	17	45,9
Woche 96	43	34	79,1	19	12	63,2
Woche 100	51	34	66,7	33	13	39,4
Woche 104	40	28	70,0	18	9	50,0
Woche 108	51	26	51,0	31	13	41,9
Woche 112	36	25	69,4	16	9	56,3
Woche 116	47	23	48,9	25	9	36,0
Woche 120	34	22	64,7	13	10	76,9
Woche 124	44	20	45,5	22	8	36,4
Woche 128	31	20	64,5	10	6	60,0
Woche 132	39	18	46,2	19	7	36,8
Woche 136	28	18	64,3	8	5	62,5
Woche 140	33	16	48,5	16	4	25,0
Woche 144	24	18	75,0	7	3	42,9
Woche 148	28	11	39,3	14	3	21,4
Woche 152	19	10	52,6	5	2	40,0
Woche 156	21	8	38,1	10	2	20,0
Woche 160	13	4	30,8	4	2	50,0
Woche 164	10	4	40,0	8	2	25,0
Woche 168	4	2	50,0	4	2	50,0
Woche 172	8	1	12,5	5	0	0
Woche 176	1	1	100	3	1	33,3
Woche 180	3	0	0	4	1	25,0
Woche 184	1	0	0	1	0	0
Woche 188	1	0	0	1	0	0
Gesamt	3763	2691	71,5	3108	2018	64,9
EQ-5D-5L VAS						
Baseline	237	226	95,4	240	229	95,4
Woche 3	237	212	89,5	240	211	87,9
Woche 6	224	173	77,2	229	185	80,8
Woche 9	214	169	79,0	215	163	75,8
Woche 12	204	160	78,4	204	151	74,0
Woche 16	195	150	76,9	195	140	71,8

POSEIDON -Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	<i>Compliance Rate (%)</i>	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	<i>Compliance Rate (%)</i>
Woche 20	188	141	75,0	183	115	62,8
Woche 24	166	121	72,9	162	97	59,9
Woche 28	168	108	64,3	148	91	61,5
Woche 32	130	98	75,4	117	66	56,4
Woche 36	140	91	65,0	124	62	50,0
Woche 40	105	80	76,2	79	49	62,0
Woche 44	117	73	62,4	100	46	46,0
Woche 48	81	64	79,0	59	35	59,3
Woche 52	100	62	62,0	85	34	40,0
Woche 56	73	55	75,3	43	31	72,1
Woche 60	86	51	59,3	69	28	40,6
Woche 64	63	46	73,0	39	29	74,4
Woche 68	76	43	56,6	61	20	32,8
Woche 72	55	43	78,2	34	23	67,6
Woche 76	71	39	54,9	53	18	34,0
Woche 80	52	43	82,7	29	20	69,0
Woche 84	63	35	55,6	42	17	40,5
Woche 88	49	34	69,4	25	14	56,0
Woche 92	59	31	52,5	37	17	45,9
Woche 96	43	34	79,1	19	12	63,2
Woche 100	51	34	66,7	33	13	39,4
Woche 104	40	28	70,0	18	9	50,0
Woche 108	51	26	51,0	31	13	41,9
Woche 112	36	25	69,4	16	9	56,3
Woche 116	47	23	48,9	25	9	36,0
Woche 120	34	22	64,7	13	10	76,9
Woche 124	44	20	45,5	22	8	36,4
Woche 128	31	20	64,5	10	6	60,0
Woche 132	39	18	46,2	19	7	36,8
Woche 136	28	18	64,3	8	5	62,5
Woche 140	33	16	48,5	16	4	25,0
Woche 144	24	18	75,0	7	3	42,9
Woche 148	28	11	39,3	14	3	21,4

POSEIDON -Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx		
	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)	Erwartete Anzahl Fragebögen	Erhaltene und auswertbare Fragebögen	Compliance Rate (%)
Woche 152	19	10	52,6	5	2	40,0
Woche 156	21	8	38,1	10	2	20,0
Woche 160	13	4	30,8	4	2	50,0
Woche 164	10	4	40,0	8	2	25,0
Woche 168	4	2	50,0	4	2	50,0
Woche 172	8	1	12,5	5	0	0
Woche 176	1	1	100	3	1	33,3
Woche 180	3	0	0	4	1	25,0
Woche 184	1	0	0	1	0	0
Woche 188	1	0	0	1	0	0
Gesamt	3763	2691	71,5	3108	2014	64,8
Datenschnitt: 12. März 2021						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Für den PGIC wurden keine Rücklaufquoten dargestellt, da die entsprechenden Auswertungen nach erwarteten, erhaltenen und auswertbaren Fragebögen nicht durchgeführt wurden.

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

4.3.1.3.1.4.1 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen							
Ermüdung	237	150 (63,3)	2,2 [1,5; 2,8]	240	150 (62,5)	2,1 [1,5; 2,2]	0,96 [0,77; 1,21]; 0,7761
Übelkeit und Erbrechen	237	120 (50,6)	4,2 [2,8; 8,8]	240	112 (46,7)	3,8 [2,2; 6,5]	1,00 [0,77; 1,30]; 0,9765
Schmerzen	237	114 (48,1)	5,8 [4,6; 9,2]	240	125 (52,1)	4,6 [3,7; 6,2]	0,78 [0,61; 1,01]; 0,0595
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome							
Dyspnoe	237	107 (45,1)	8,2 [5,2; 14,4]	240	102 (42,5)	6,7 [3,9; 10,4]	0,93 [0,71; 1,23]; 0,6329
Schlaflosigkeit	237	110 (46,4)	7,7 [4,0; 9,4]	240	105 (43,8)	6,7 [3,8; 12,9]	0,96 [0,73; 1,25]; 0,7632
Appetitverlust	237	117 (49,4)	4,9 [3,7; 9,2]	240	108 (45,0)	6,2 [3,8; 12,2]	1,06 [0,81; 1,38]; 0,6724
Obstipation	237	96 (40,5)	8,2 [4,7; NB]	240	90 (37,5)	10,3 [5,6; NB]	1,03 [0,77; 1,37]; 0,8549
Diarrhö	237	86 (36,3)	22,2 [9,3; 32,5]	240	65 (27,1)	NB [14,3; NB]	1,22 [0,88; 1,69]; 0,2358
Finanzielle Schwierigkeiten	237	92 (38,8)	12,1 [6,2; 37,3]	240	78 (32,5)	19,3 [11,1; NB]	1,17 [0,86; 1,59]; 0,3020
Datenschnitt: 12. März 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich für keines der Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 6 bis Abbildung 14 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

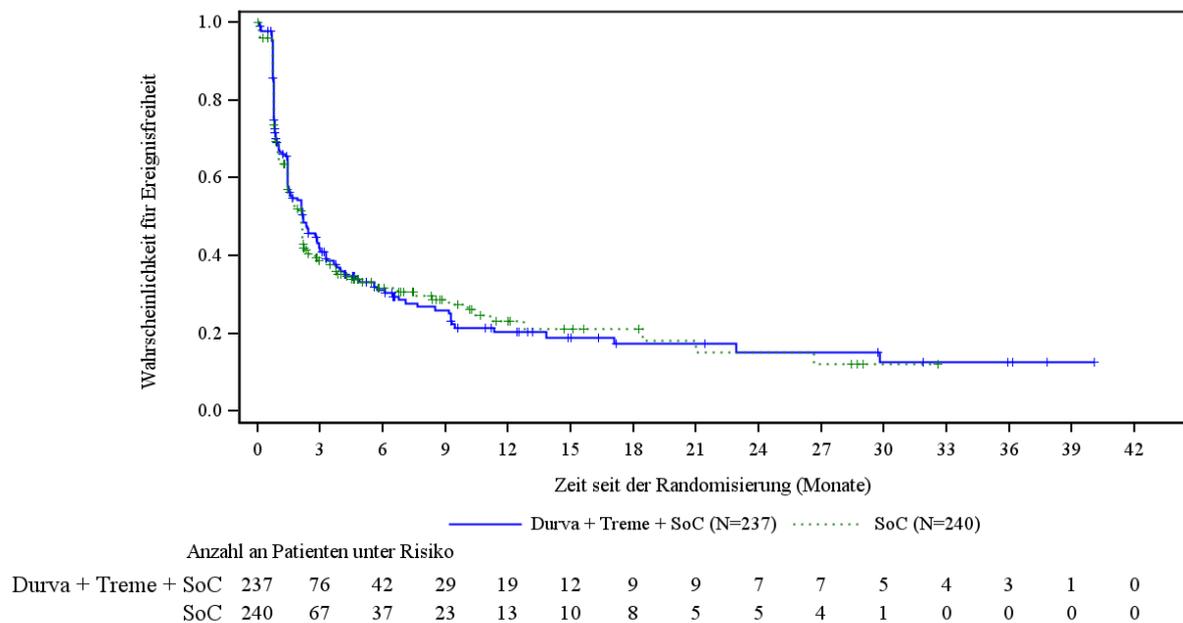


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Ermüdung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

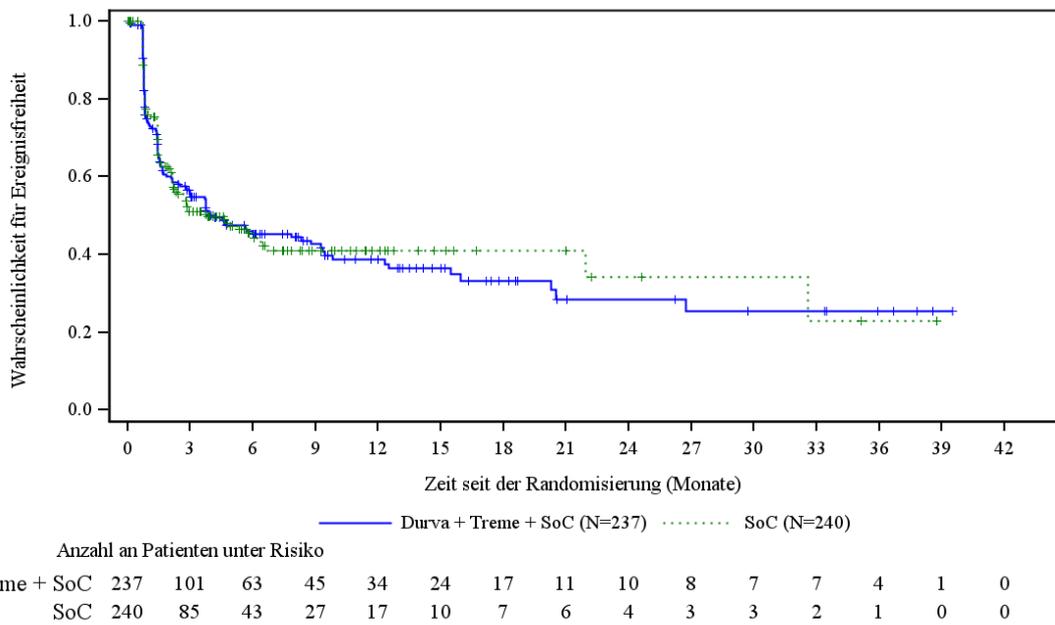


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

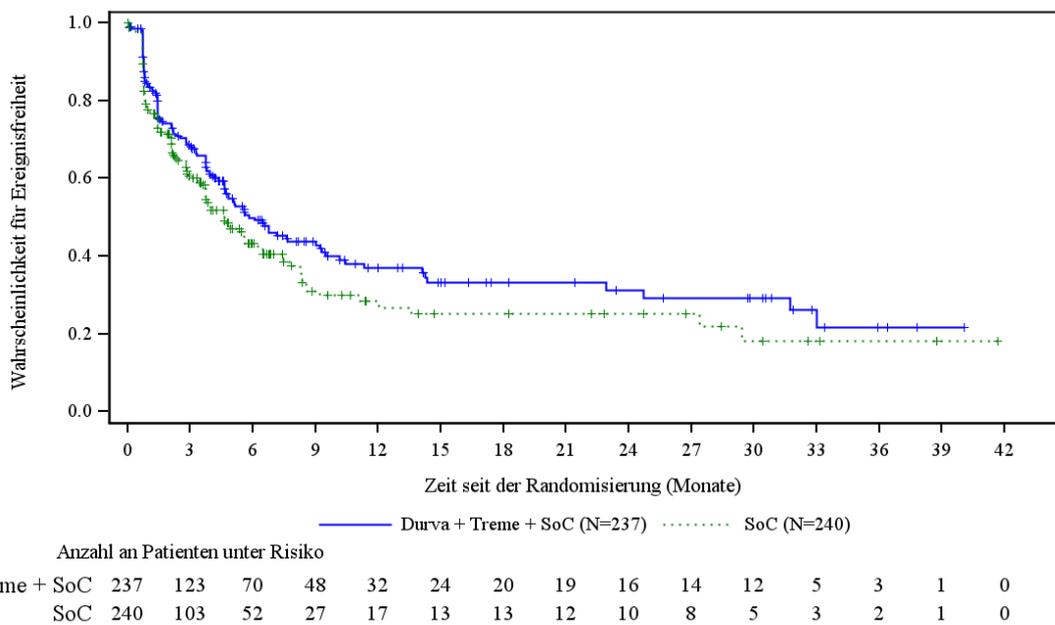


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

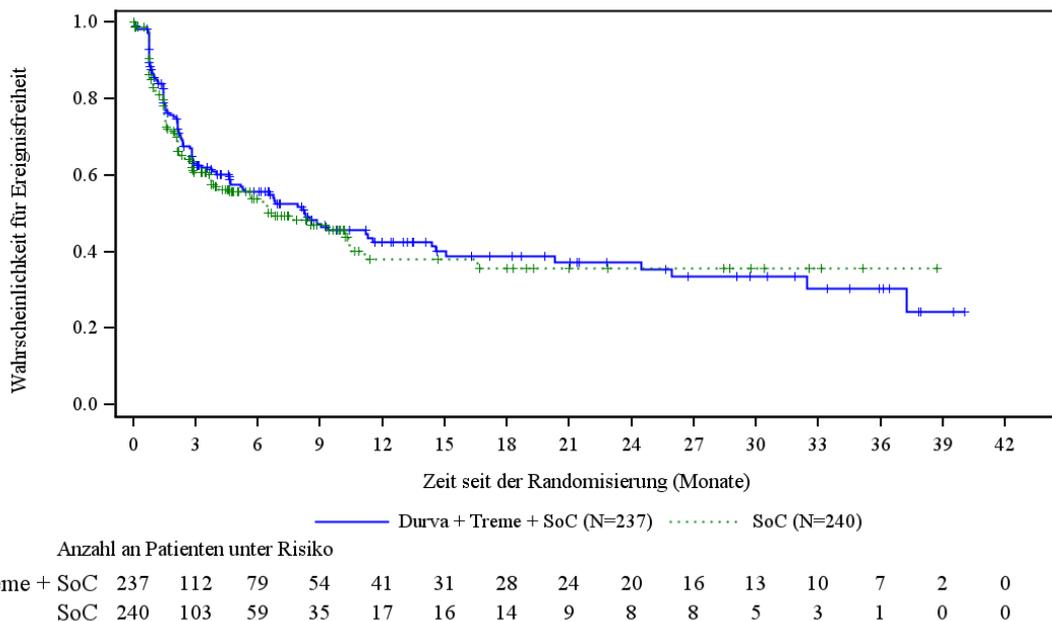


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

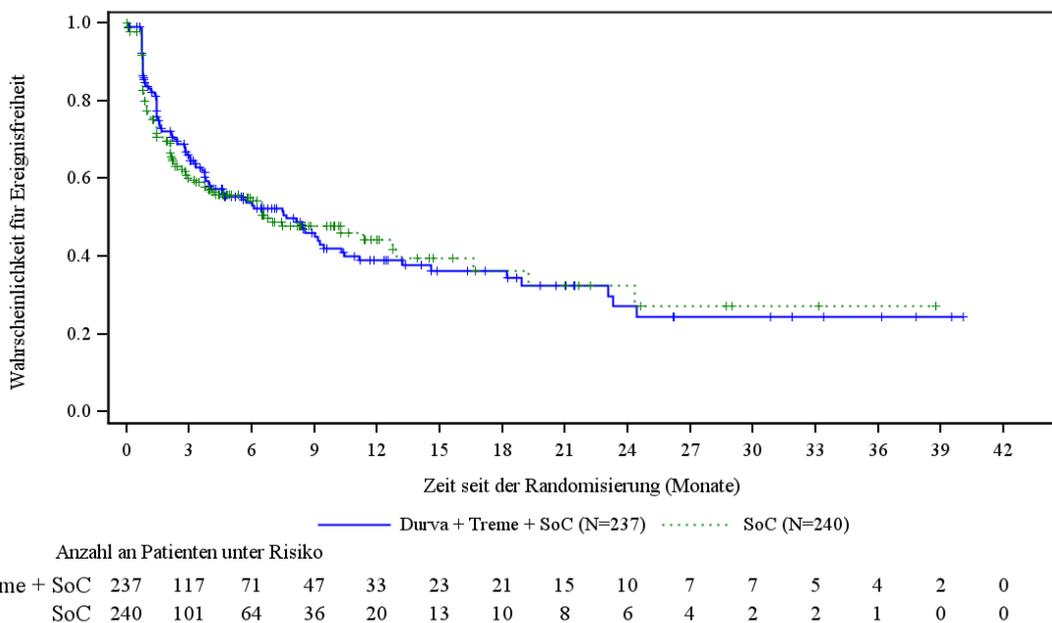


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

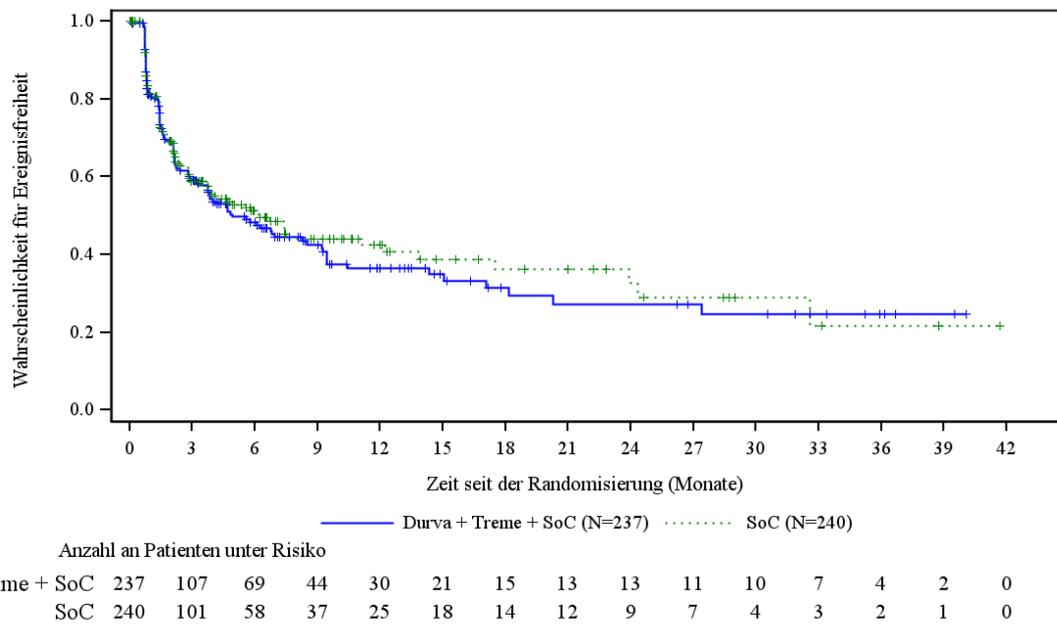


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

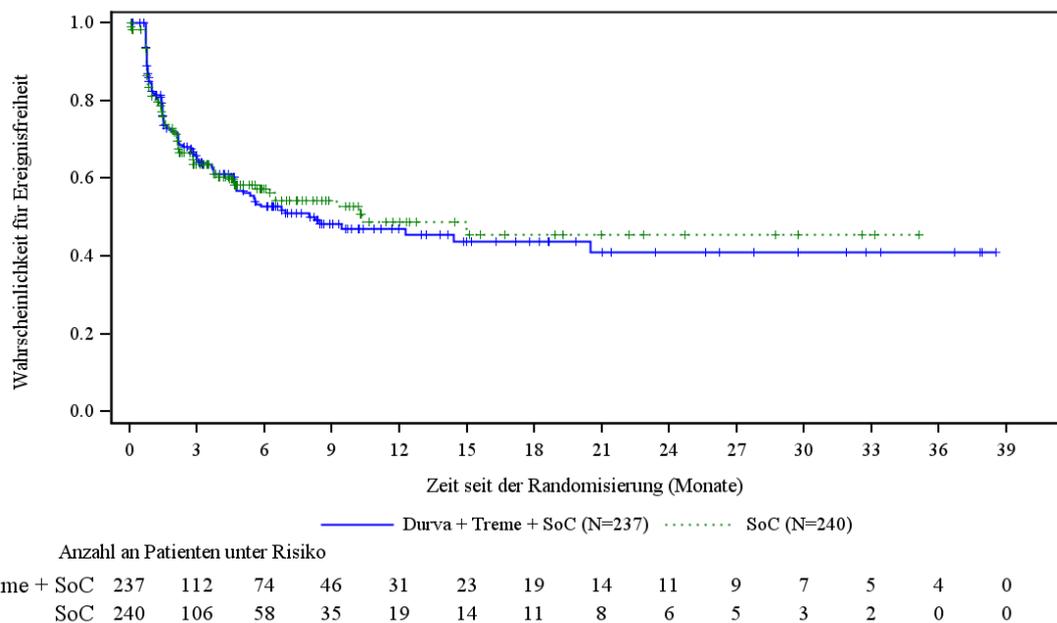


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Obstipation des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

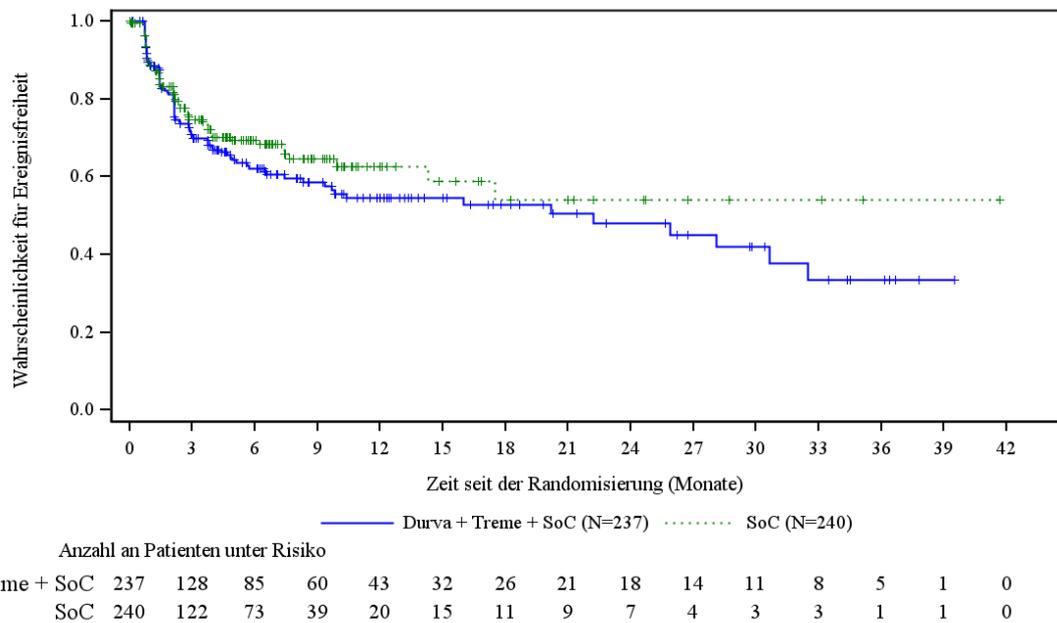


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

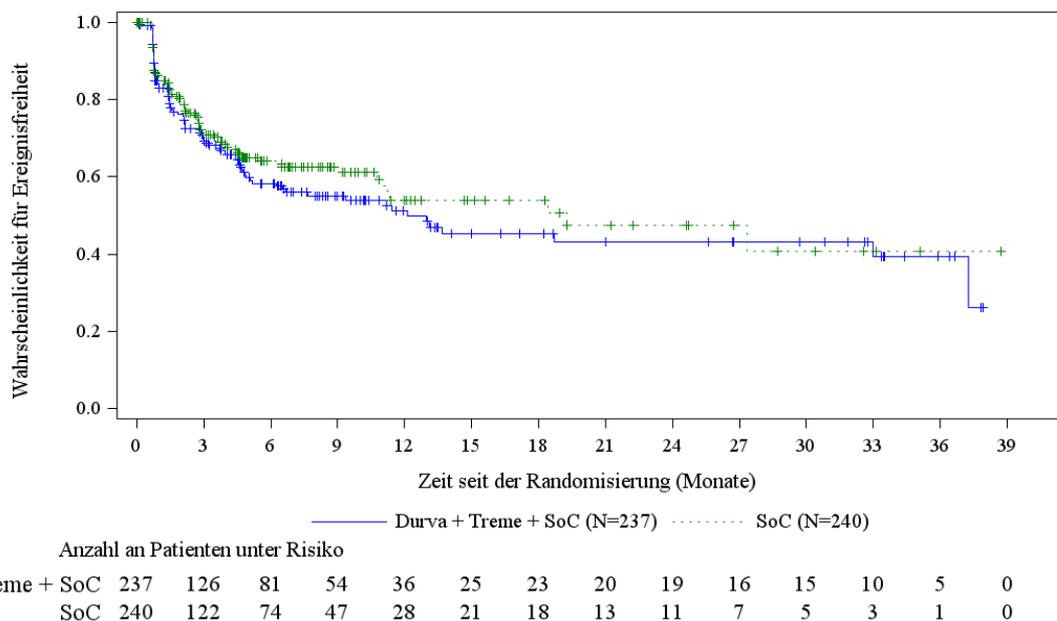


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-LC13							
Dyspnoe	237	146 (61,6)	2,8 [2,1; 3,7]	240	144 (60,0)	2,1 [1,9; 3,0]	0,92 [0,73; 1,17]; 0,5291
Schmerzen in der Brust	237	87 (36,7)	14,4 [9,3; 30,8]	240	79 (32,9)	16,6 [8,5; 27,4]	0,98 [0,72; 1,34]; 0,9048
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	237	94 (39,7)	8,5 [5,7; 14,1]	240	82 (34,2)	12,0 [7,5; NB]	1,09 [0,81; 1,47]; 0,5772
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	237	103 (43,5)	8,3 [5,6; 14,6]	240	98 (40,8)	8,8 [5,6; 10,6]	0,98 [0,74; 1,29]; 0,8700
Husten	237	91 (38,4)	10,6 [7,3; 34,6]	240	82 (34,2)	18,4 [6,3; NB]	1,08 [0,80; 1,46]; 0,6098
Hämoptoe	237	27 (11,4)	NB [NB; NB]	240	32 (13,3)	NB [NB; NB]	0,73 [0,43; 1,22]; 0,2305
Wunder Mund	237	76 (32,1)	NB [10,1; NB]	240	73 (30,4)	23,9 [8,3; NB]	0,96 [0,70; 1,33]; 0,8343
Dysphagie	237	78 (32,9)	25,9 [9,7; NB]	240	67 (27,9)	NB [14,2; NB]	1,08 [0,78; 1,51]; 0,6363
Periphere Neuropathie	237	105 (44,3)	6,4 [4,9; 10,2]	240	102 (42,5)	6,6 [4,7; 9,9]	1,01 [0,77; 1,33]; 0,9595
Alopezie	237	113 (47,7)	4,2 [3,0; 8,6]	240	102 (42,5)	7,9 [4,6; 10,2]	1,17 [0,90; 1,54]; 0,2481
Datenschnitt: 12. März 2021 a: Die Analyse wurde mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [plattenepithelial gegenüber nicht-plattenepithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt. b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich für kein Symptom ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 15 bis Abbildung 24 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 dargestellt.

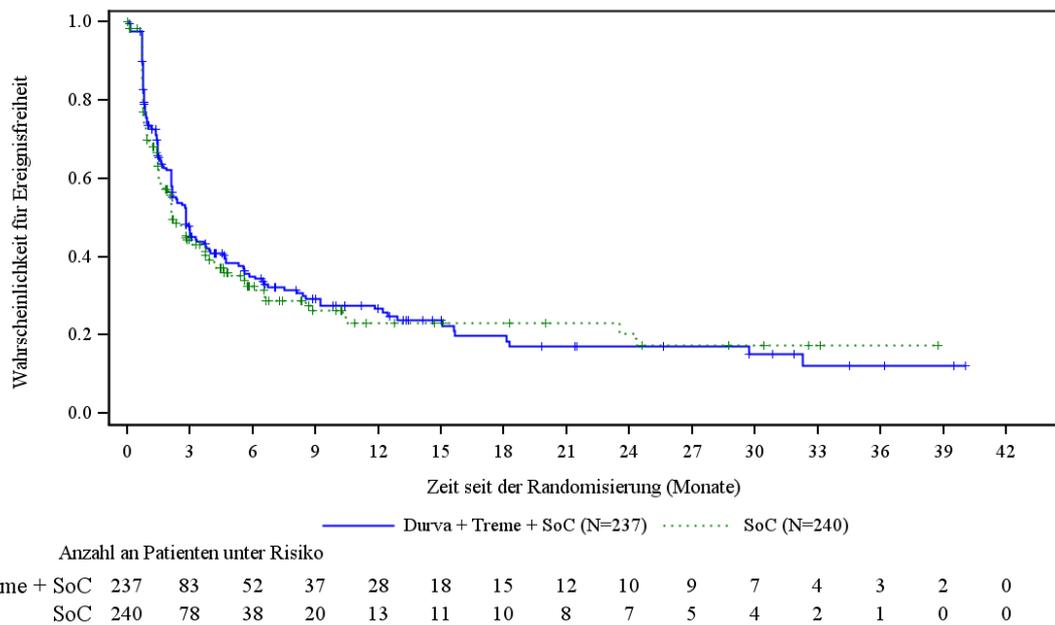


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

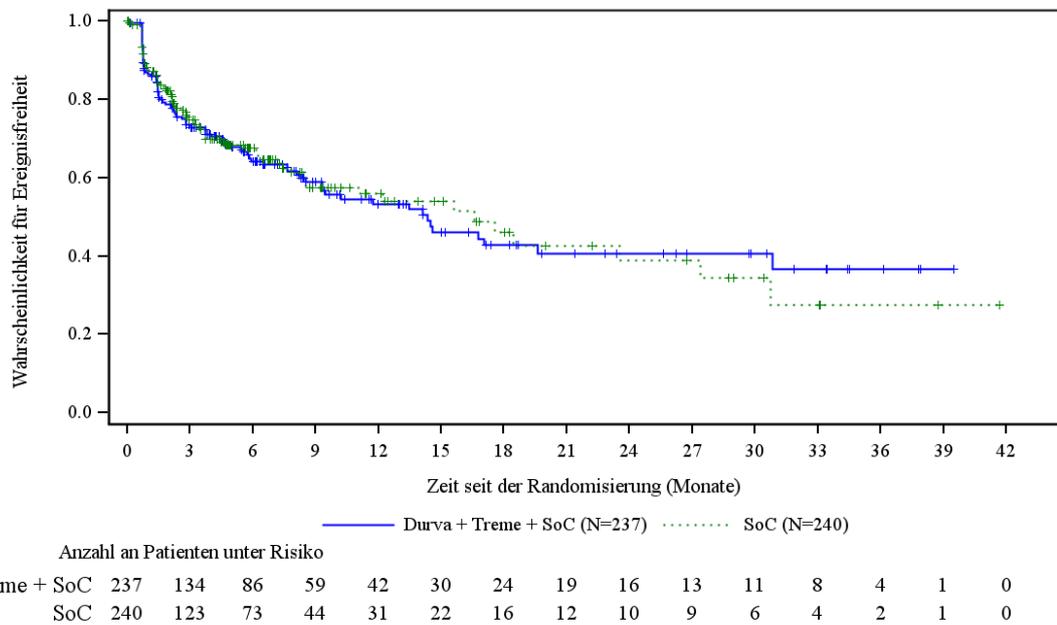


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen in der Brust des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

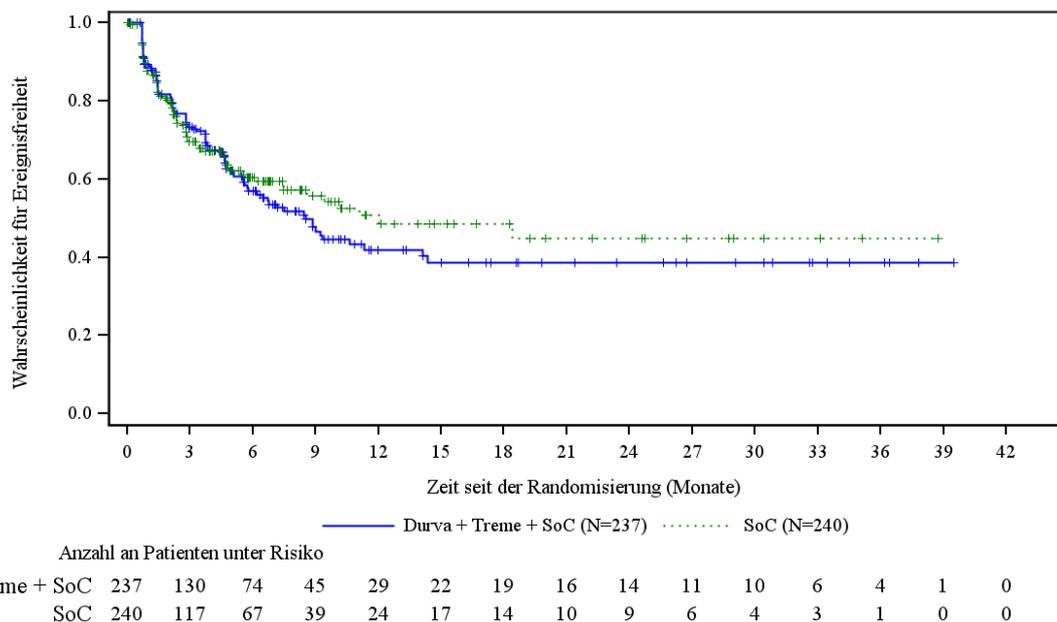


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen im Arm oder in der Schulter des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

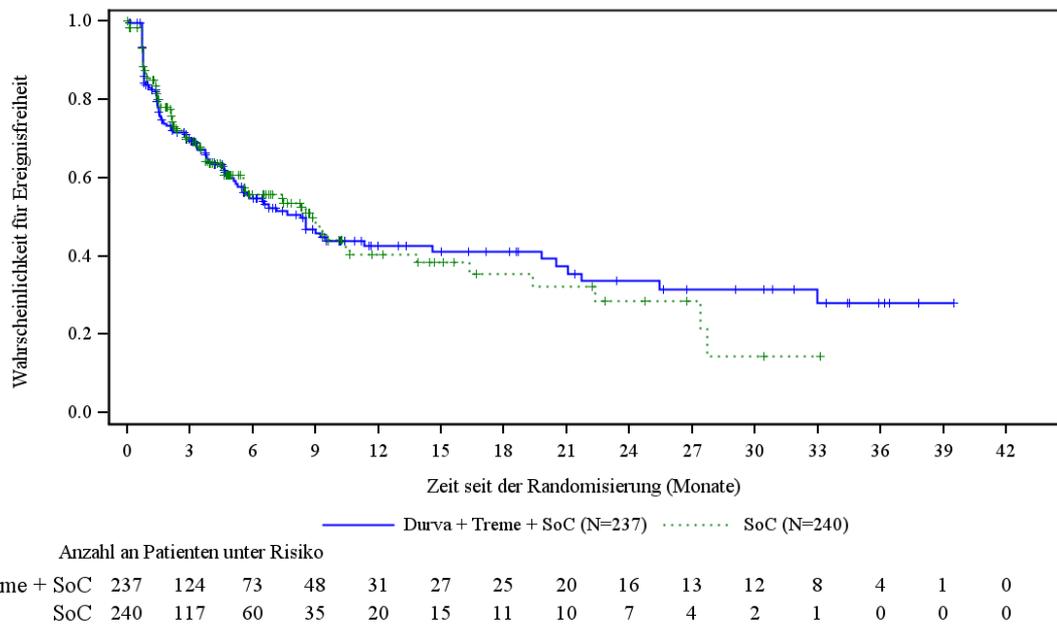


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

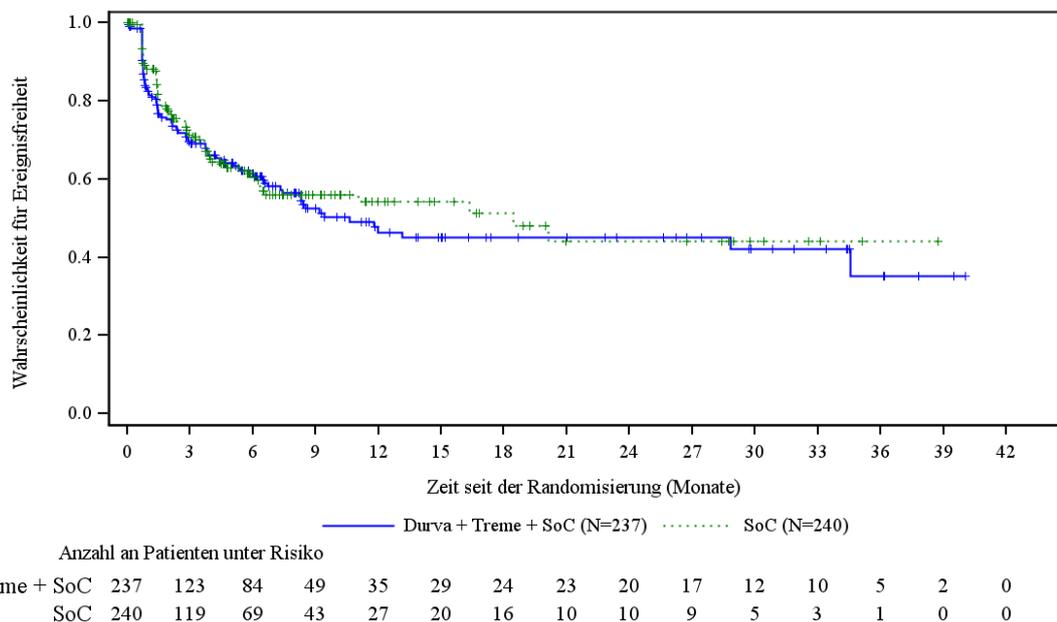


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

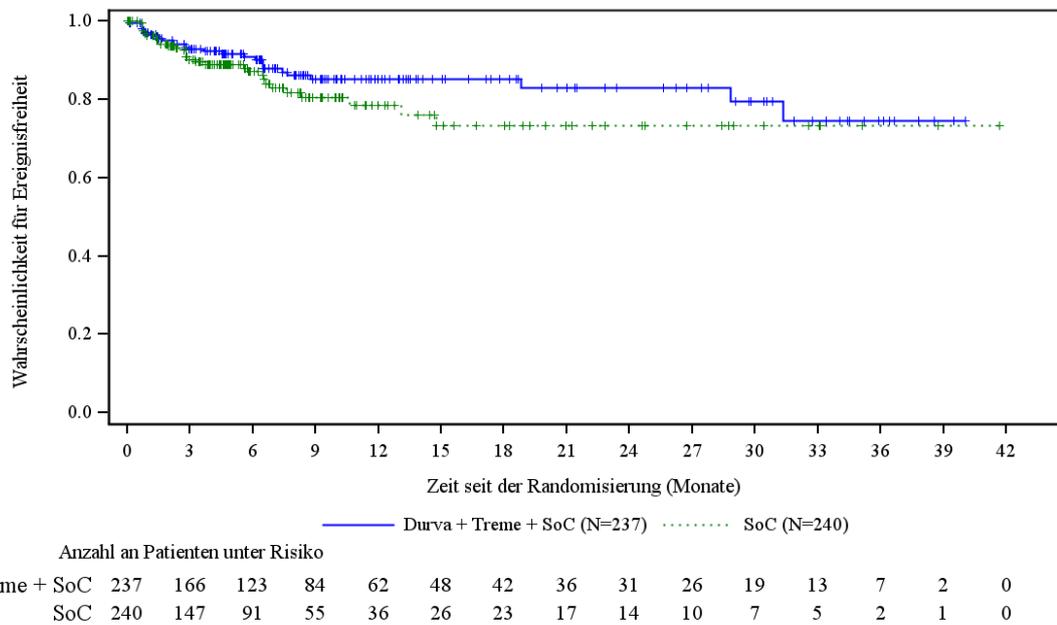


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

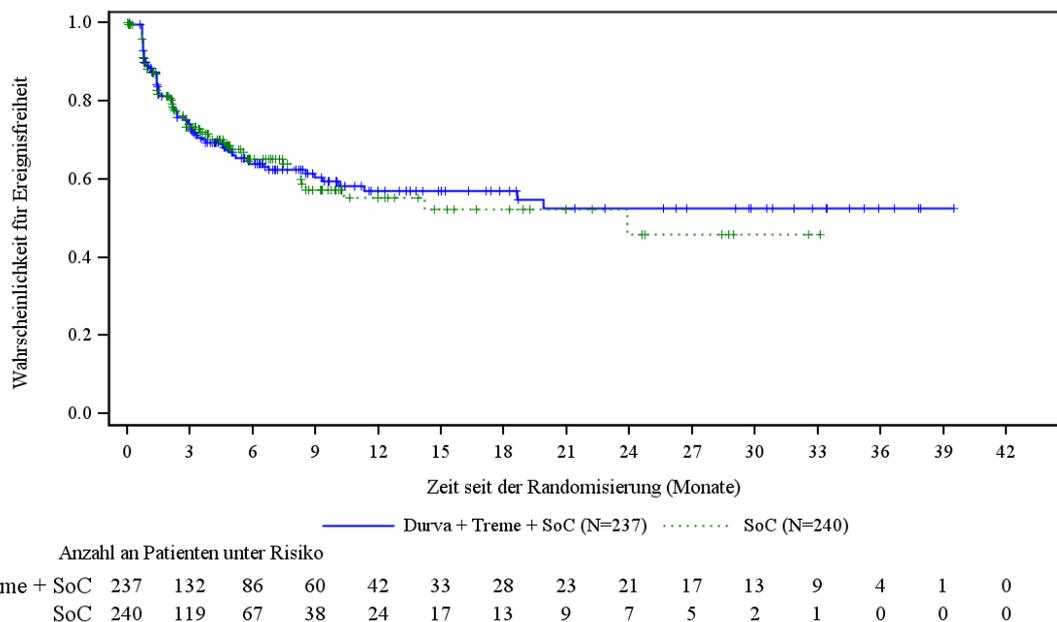


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms wunder Mund des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

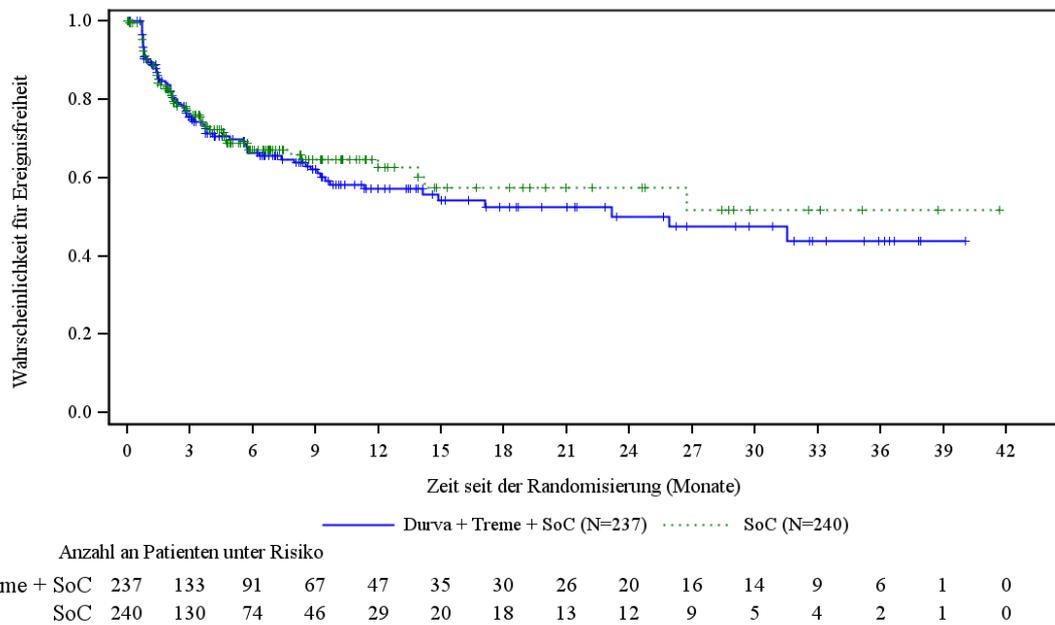


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

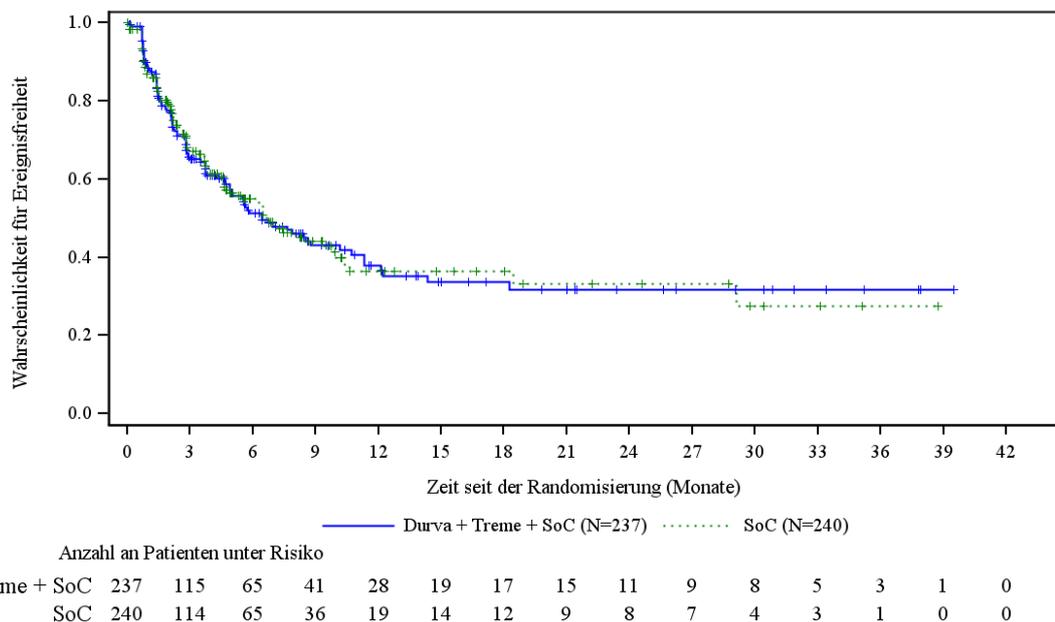


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

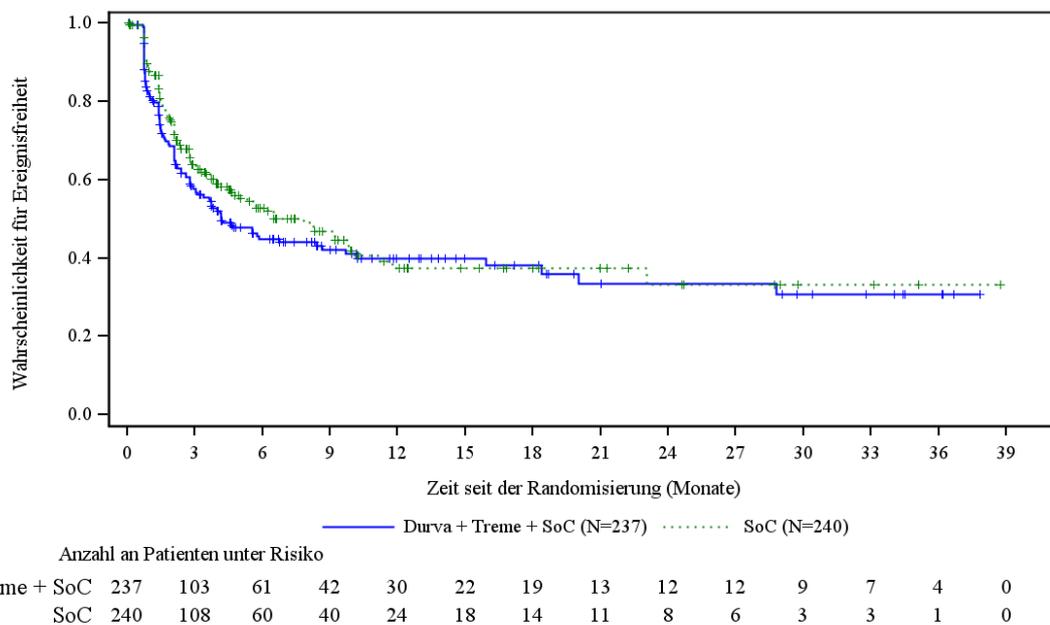


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

EQ-5D-5L VAS

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EQ-5D-5L VAS	237	70 (29,5)	NB [11,6; NB]	240	66 (27,5)	NB [14,8; NB]	0,99 [0,71; 1,39]; 0,9749

Datenschnitt: 12. März 2021

a: Die Analyse erfolgte mittels eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.

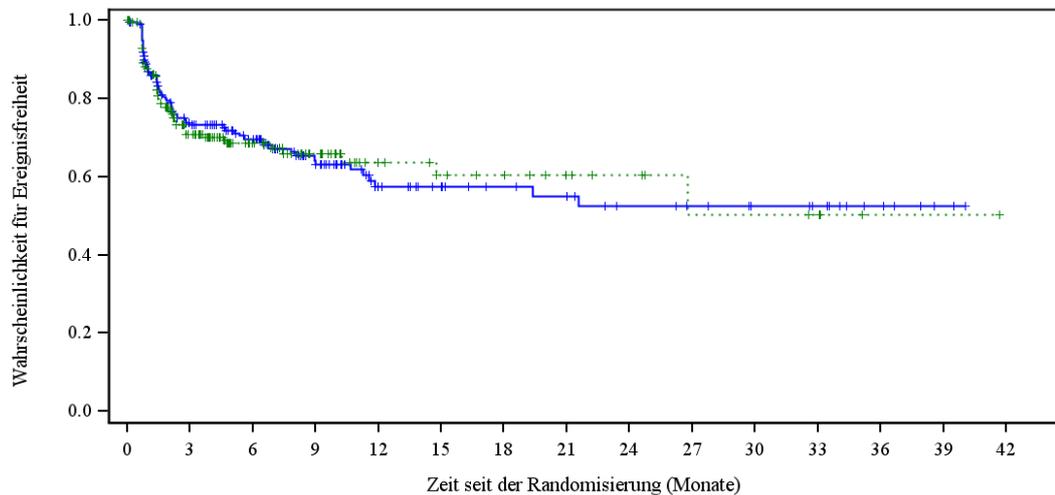
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.

c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die VAS des EQ-5D-5L zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte.

In Abbildung 25 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung für die VAS des EQ-5D-5L dargestellt.



		Anzahl an Patienten unter Risiko														
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Durva + Tremelimumab + SoC (N=237)		237	125	92	60	36	29	25	23	18	16	13	11	6	2	0
SoC (N=240)		240	113	65	38	21	17	14	10	8	5	5	4	1	1	0

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der VAS des EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

PGIC

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PGIC	237	20 (8,4)	NB [NB; NB]	240	23 (9,6)	NB [NB; NB]	0,69 [0,37; 1,28]; 0,2427
Datenschnitt: 12.03.2021 a: Die Analyse erfolgte mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für den PGIC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Antwortmöglichkeit 6 oder 7 auf der PGIC-Skala).

In Abbildung 26 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im PGIC dargestellt.

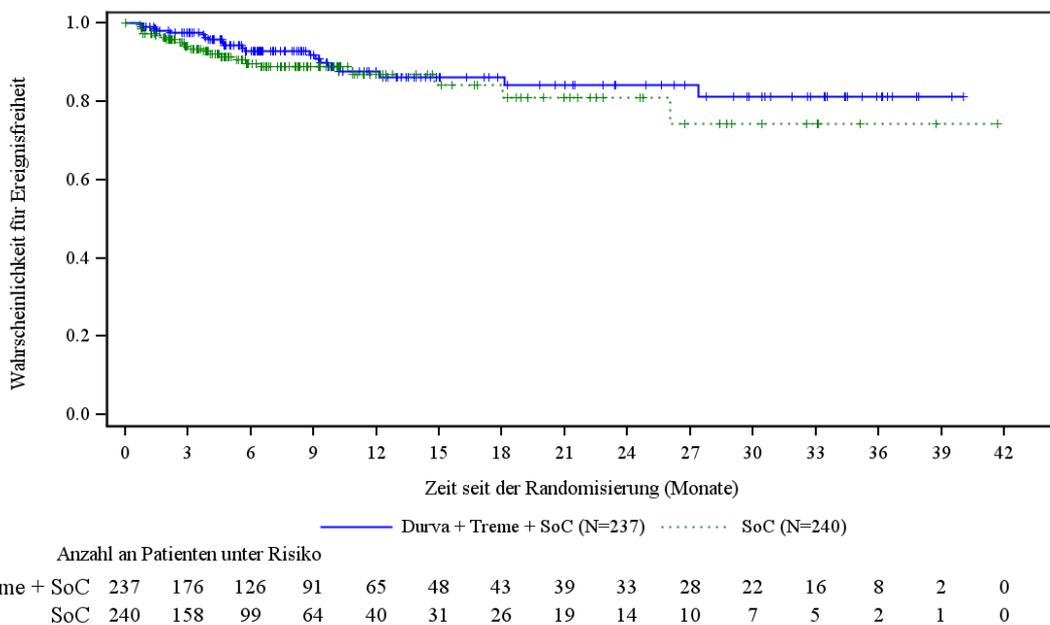


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Operationalisierung
POSEIDON	<p>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität resultiert aus Auswertungen des EORTC QLQ-C30. Aufbau, Auswertung, Erhebungszeiträume sowie -bedingungen können Tabelle 4-31 entnommen werden.</p> <p>Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde zum einen der globale Gesundheitsstatus und zum anderen die folgenden Funktionsskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische Funktion • Rollenfunktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion <p>Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus wurde folgende Analyse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung: Zeit von Randomisierung bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen/des globalen

Studie	Operationalisierung
	<p>Gesundheitsstatus um mindestens 10 Punkte (entspricht einer Abnahme um ≥ 10 Punkte).</p> <p>Zensierungen und Auswertungsmethoden entsprechen denen in Tabelle 4-31.</p> <p>Die Analyse basierte auf allen Patient:innen des mFAS der Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse wurde in Anhang 4-G abgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Funktionsskalen/des globalen Gesundheitsstatus zum Ausgangswert bis zur Progression oder Tod (je nachdem, was früher eintrat) mittels einer MMRM-Analyse. Visiten mit weniger als 25% der Patient:innen in jedem Arm wurden ausgeschlossen. Zusätzlich erfolgte eine grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 operationalisiert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden.

Für die Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung wurden Responderanalysen unter Verwendung etablierter MID durchgeführt. Die Analyse basierte auf dem mFAS der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%.

Die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 waren zu *Baseline* hoch ($\geq 90\%$) und reduzierten sich während der Behandlungszeit. Bis einschließlich Woche 16 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen bei mindestens 70% in beiden Studienarmen (Tabelle 4-33).

Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

4.3.1.3.1.5.1 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-40: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus							
Globaler Gesundheitsstatus	237	107 (45,1)	6,1 [3,6; 10,1]	240	110 (45,8)	6,2 [3,3; 11,8]	0,95 [0,73; 1,24]; 0,7108
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen							
Physische Funktion	237	127 (53,6)	4,7 [3,7; 6,2]	240	122 (50,8)	3,7 [2,8; 6,4]	0,93 [0,72; 1,19]; 0,5631
Rollenfunktion	237	126 (53,2)	3,3 [2,2; 5,6]	240	125 (52,1)	3,8 [2,2; 6,0]	1,01 [0,79; 1,29]; 0,9574
Kognitive Funktion	237	122 (51,5)	4,2 [2,9; 6,5]	240	109 (45,4)	6,1 [3,7; 9,4]	1,15 [0,89; 1,49]; 0,3019
Emotionale Funktion	237	89 (37,6)	12,2 [6,7; NB]	240	91 (37,9)	12,0 [6,3; 18,4]	0,90 [0,67; 1,20]; 0,4615

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Soziale Funktion	237	115 (48,5)	6,1 [4,3; 8,7]	240	105 (43,8)	5,6 [3,7; 11,1]	1,03 [0,79; 1,34]; 0,8408

Datenschnitt: 12. März 2021

a: Die Analyse erfolgte mittels eines stratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA gegenüber IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.

b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.

c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte sich weder für den globalen Gesundheitsstatus noch für eine Funktionsskala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung.

In Abbildung 27 bis Abbildung 32 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

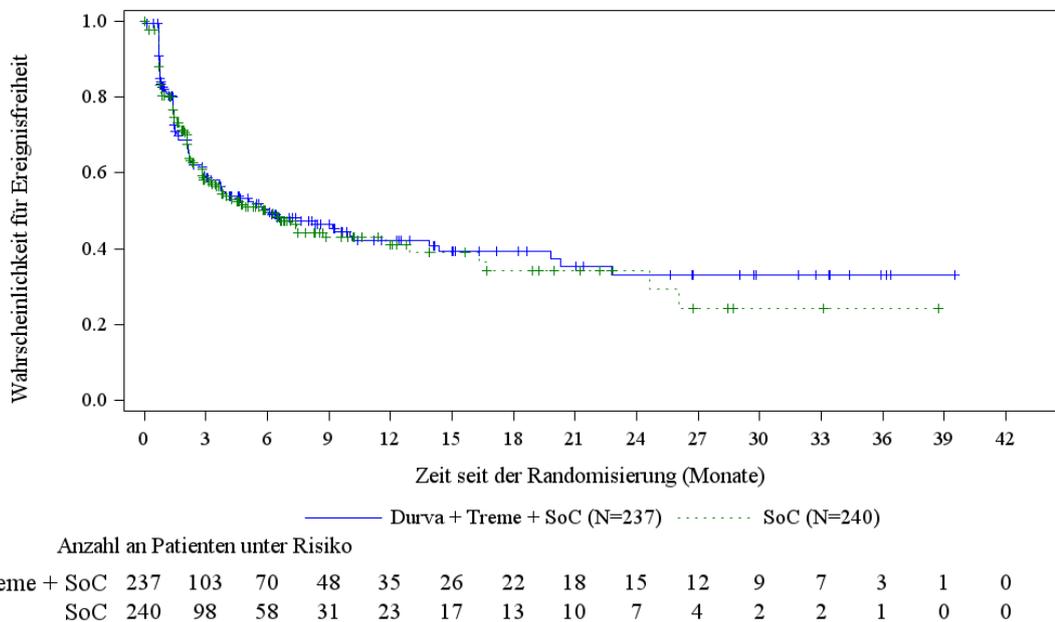


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

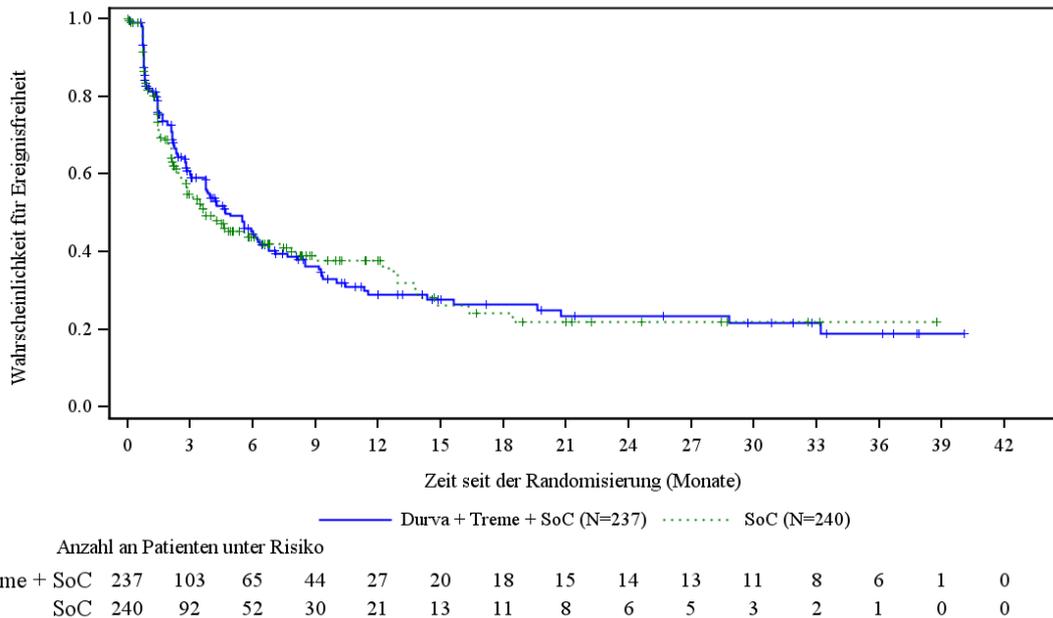


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala physische Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

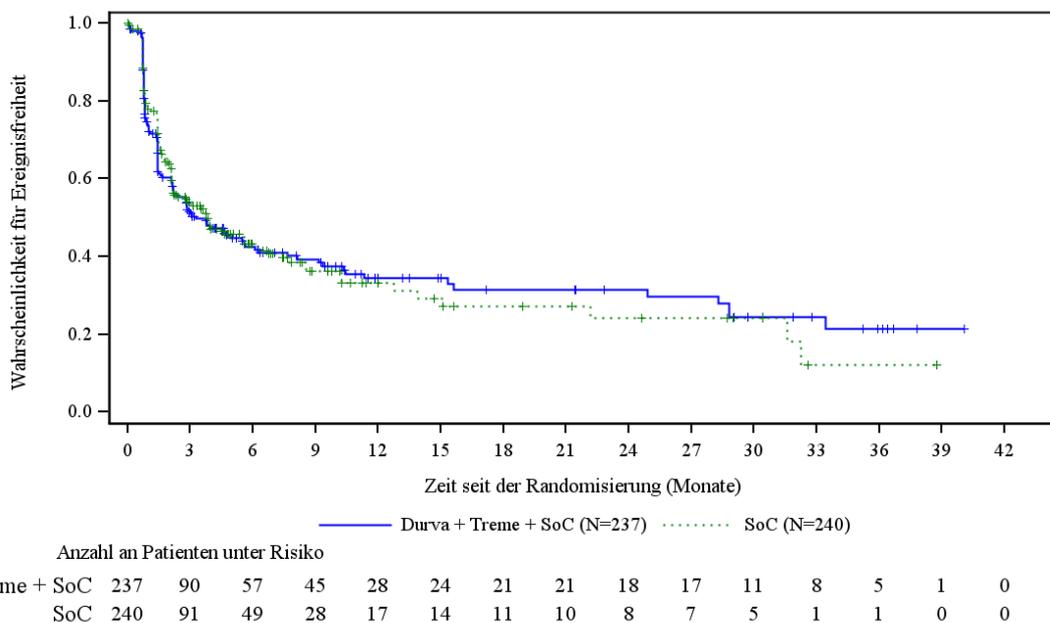


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

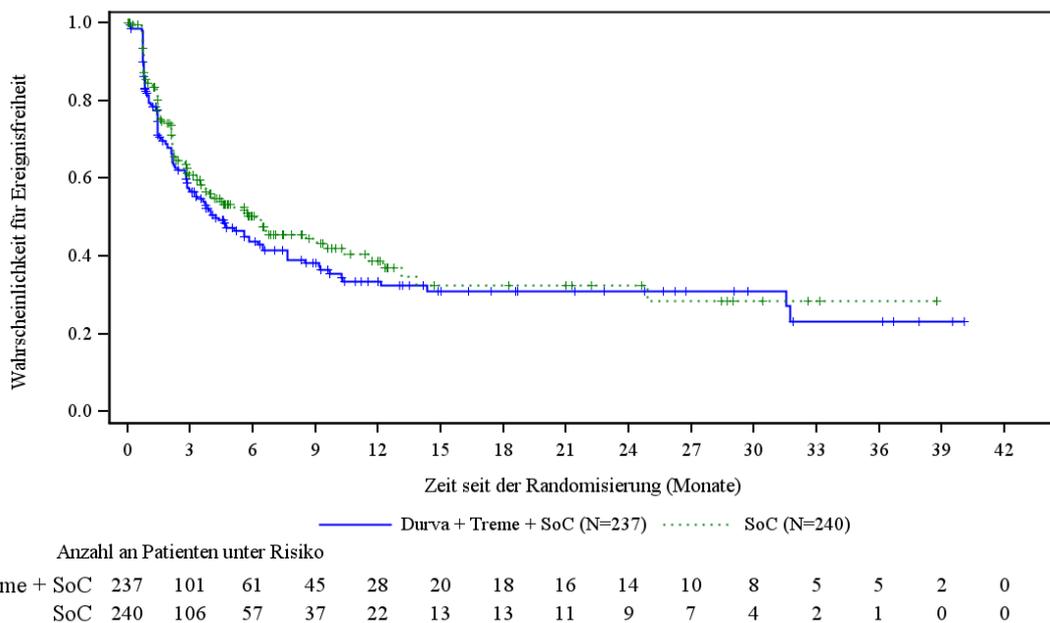


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

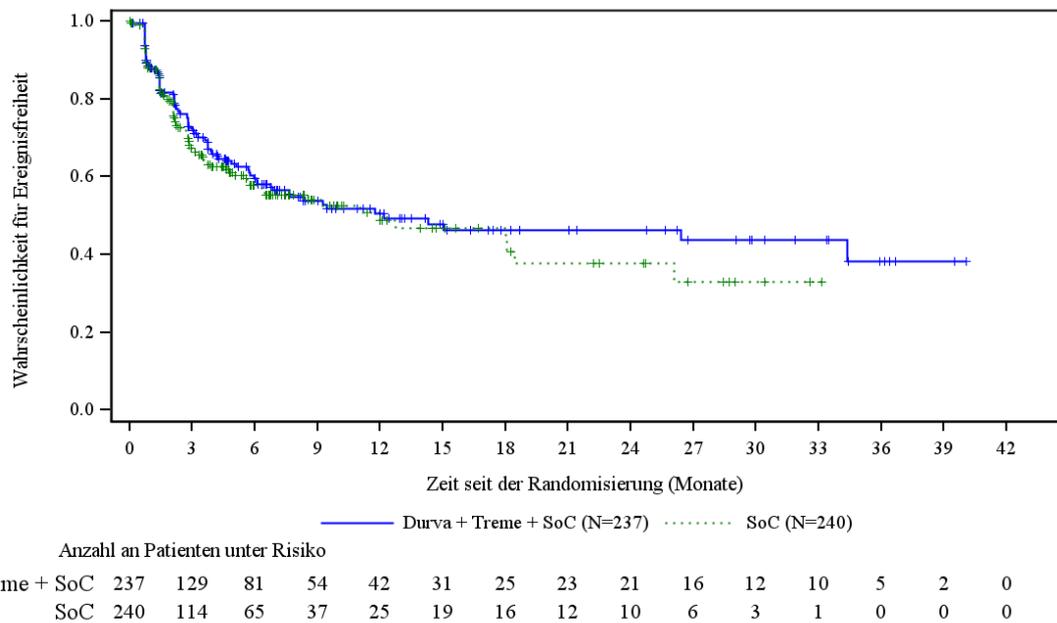


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

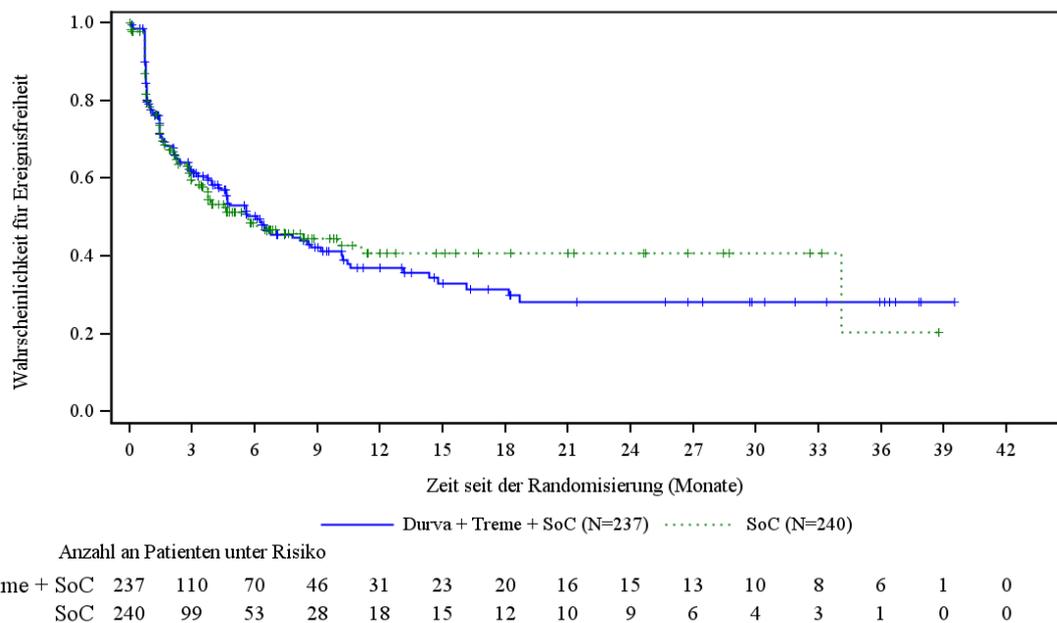


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Operationalisierung
POSEIDON	<p>Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem mSAS. Dieses umfasste alle Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 23.1, die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.03.</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliative Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse • Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Studie	Operationalisierung
	<p>Häufige unerwünschte Ereignisse; Auswertungen nach SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 10\%$ der Patient:innen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patient:innen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) • Häufige schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ der Patient:innen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patient:innen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT • Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ der Patient:innen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patient:innen, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; Auswertungen nach Kategorie und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT • Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Kategorie und PT • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT <p>Für die oben genannten Operationalisierungen wurden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p> <p>Folgende statistische Analysen wurden für die obigen Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Das HR und das 95%-KI wurden mithilfe eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells mit Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Die p-Werte basieren auf einem unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Die Kaplan-Meier-Kurven nach SOC und PT bzw. Kategorien und PT sind in Anhang 4-G dargestellt.
	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie (Endpunkt)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSEIDON (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE- Grad ≥ 3])	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
POSEIDON (andere Endpunkt- kategorien unerwünschter Ereignisse)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der POSEIDON-Studie wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliative Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem mSAS der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertung erfolgte dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. In der Studie wurden im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie 231 Patient:innen in die Analyse der Sicherheit eingeschlossen, im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie waren es 240 Patient:innen. Dies entsprach 97,5% bzw. 100% der Patient:innen im entsprechenden mFAS. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Für eine vergleichende Beurteilung der Verzerrung von Ergebnissen unerwünschter Ereignisse ist, besonders in onkologischen Studien, die Dauer der Behandlung zu berücksichtigen. In der Studie war die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse für Patient:innen im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie mit 7,79 Monaten länger als im Vergleichsarm mit 5,55 Monaten. Durch die längere Beobachtungsdauer im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie sind die naiven Häufigkeitsauswertungen der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie verzerrt. Um die stark unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern methodisch zu berücksichtigen, wurden Post-hoc-Ereigniszeitanalysen dargestellt, die als primäres Effektmaß herangezogen wurden.

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse der Kategorie schwerwiegend und schwer als niedrig bewertet, für die anderen Kategorien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

4.3.1.3.1.6.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UE	231	223 (96,5)	0,2 [0,2; 0,3]	240	232 (96,7)	0,2 [0,2; 0,3]	1,09 [0,91; 1,31]; 0,3370
Behandlungs abbruch aufgrund UE	231	44 (19,0)	NE [36,3; NE]	240	35 (14,6)	NE [31,7; NE]	1,07 [0,69; 1,70]; 0,7526

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	231	151 (65,4)	2,5 [2,0; 5,4]	240	145 (60,4)	2,3 [1,9; 3,7]	1,00 [0,80; 1,26]; 0,9775
SUE	231	99 (42,9)	17,7 [9,8; 36,3]	240	80 (33,3)	31,7 [17,1; NE]	1,17 [0,87; 1,57]; 0,3127

Datenschnitte: 25. Oktober 2021 (UE, schwere UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE), 11. März 2022 (SUE)

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).

a: Die Analyse erfolgte mittels eines unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.

b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.

c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen in vergleichbarer Häufigkeit auf (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 96,5% versus platinbasierte Chemotherapie: 96,7%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen (HR [95%-KI]: 1,09 [0,91; 1,31]; p=0,3370).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf, als im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (19,0% versus 14,6%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,07 [0,69; 1,70]; p=0,7526).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (65,4% versus 60,4%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,00 [0,80; 1,26]; p=0,9775).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (42,9% versus 33,3%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]:1,17 [0,87; 1,57]; p=0,3127).

In Abbildung 33 bis Abbildung 36 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

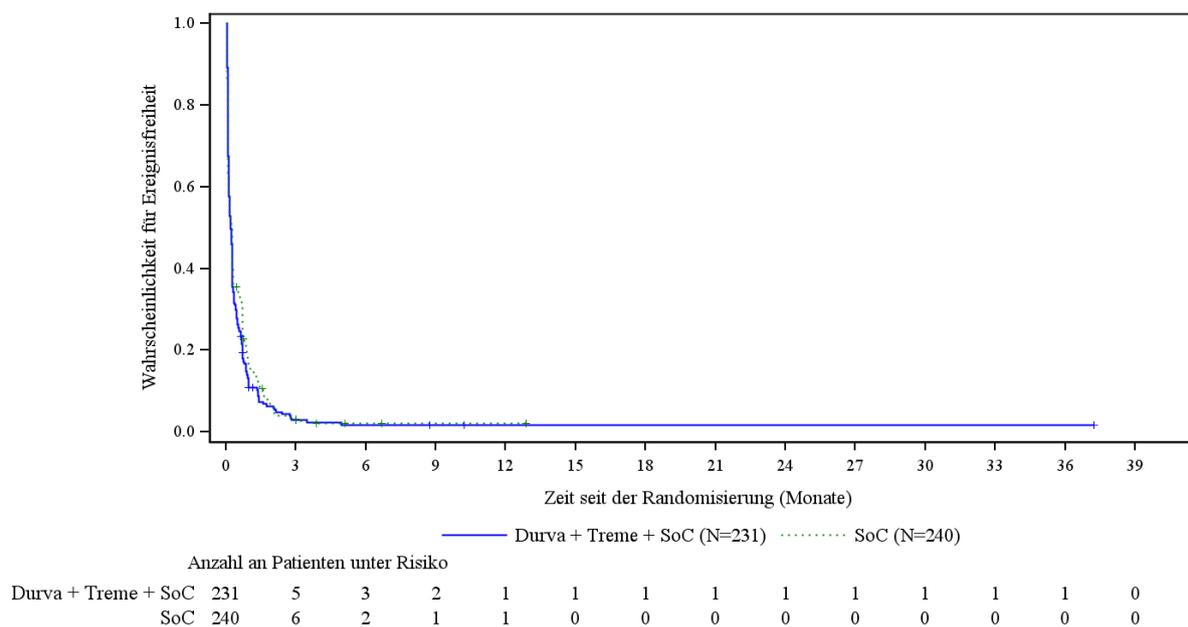


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

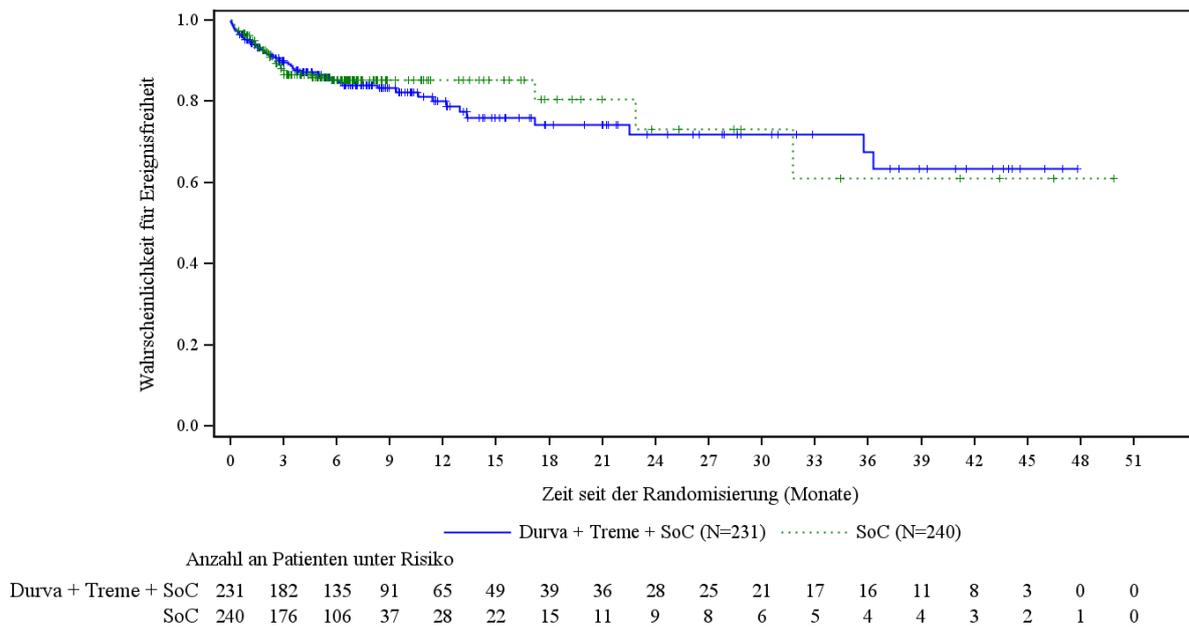


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

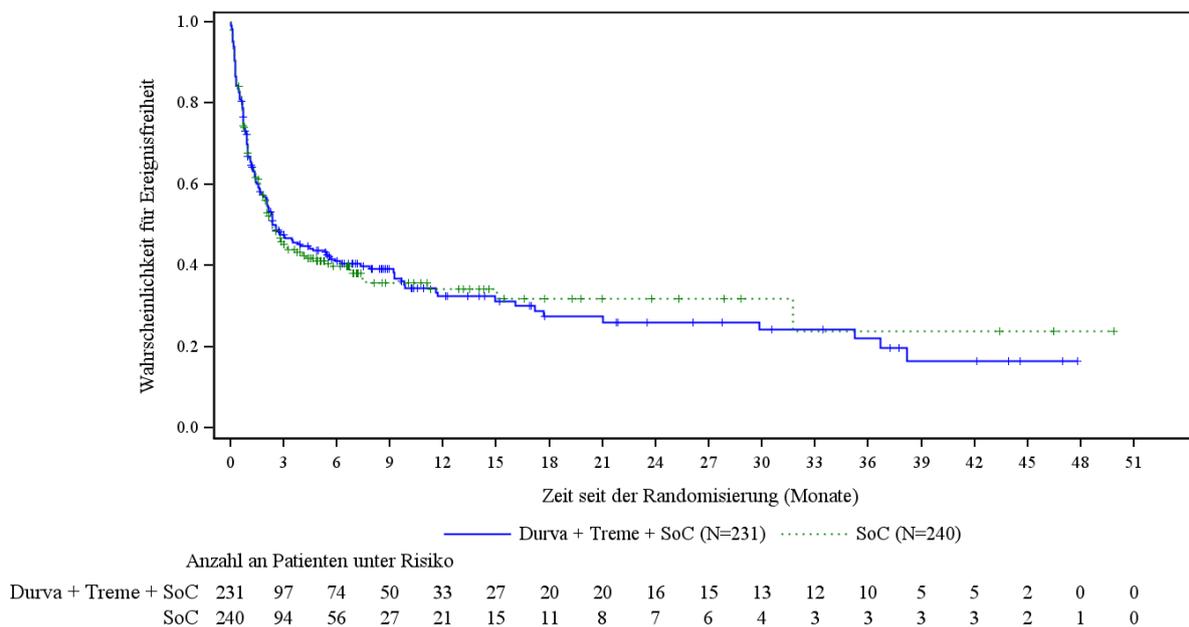


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

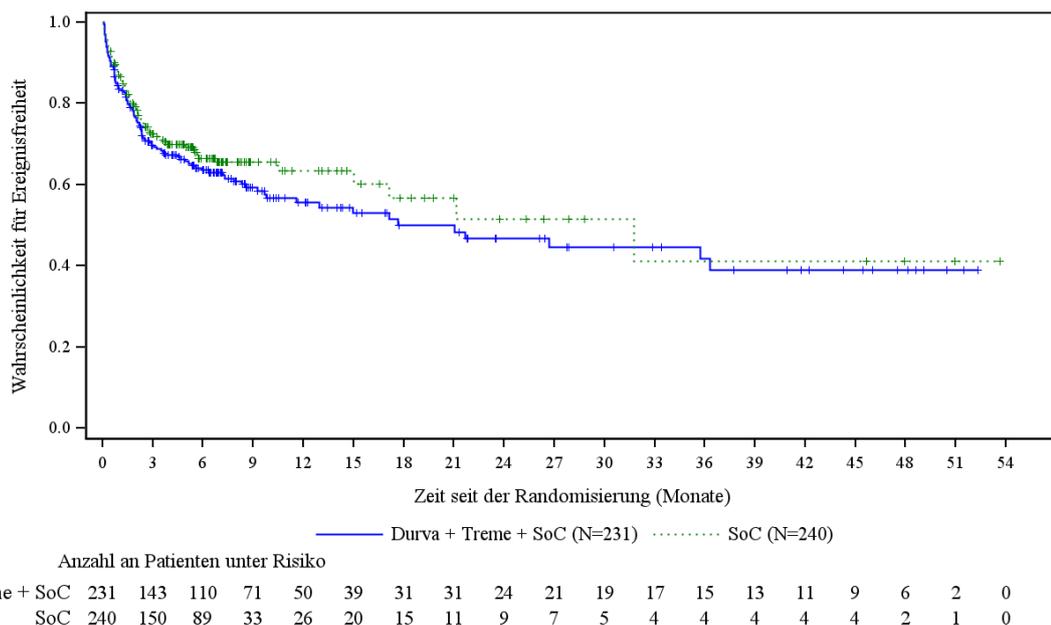


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1.6.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkte	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UESI	231	129 (55,8)	3,7 [2,0; 6,2]	240	67 (27,9)	24,2 [14,1; NB]	2,32 [1,74; 3,14]; <0,0001
UESI (CTCAE-Grad ≥3)	231	23 (10,0)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [NB; NB]	3,77 [1,63; 10,21]; 0,0019

POSEIDON -Studie Endpunkte	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SUESI	231	26 (11,3)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	6,48 [2,52; 22,00]; <0,0001

Datenschnitte: 25. Oktober 2021 (UESI, UESI CTCAE-Grad ≥ 3), 11. März 2022 (SUESI)

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).

a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt.

b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.

c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei 55,8% der Patient:innen und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie bei 27,9% der Patient:innen auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 2,32 [1,74; 3,14]; $p < 0,0001$).

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei 10,0% der Patient:innen und im platinbasierte Chemotherapie-Arm bei 2,5% der Patient:innen auf. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 3,77 [1,63; 10,21]; $p = 0,0019$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei 11,3% der Patient:innen und im platinbasierte Chemotherapie-Arm bei 1,7% der Patient:innen auf. Es zeigte sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,48 [2,52; 22,00]; $p < 0,0001$).

In Abbildung 37 bis Abbildung 39 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt.

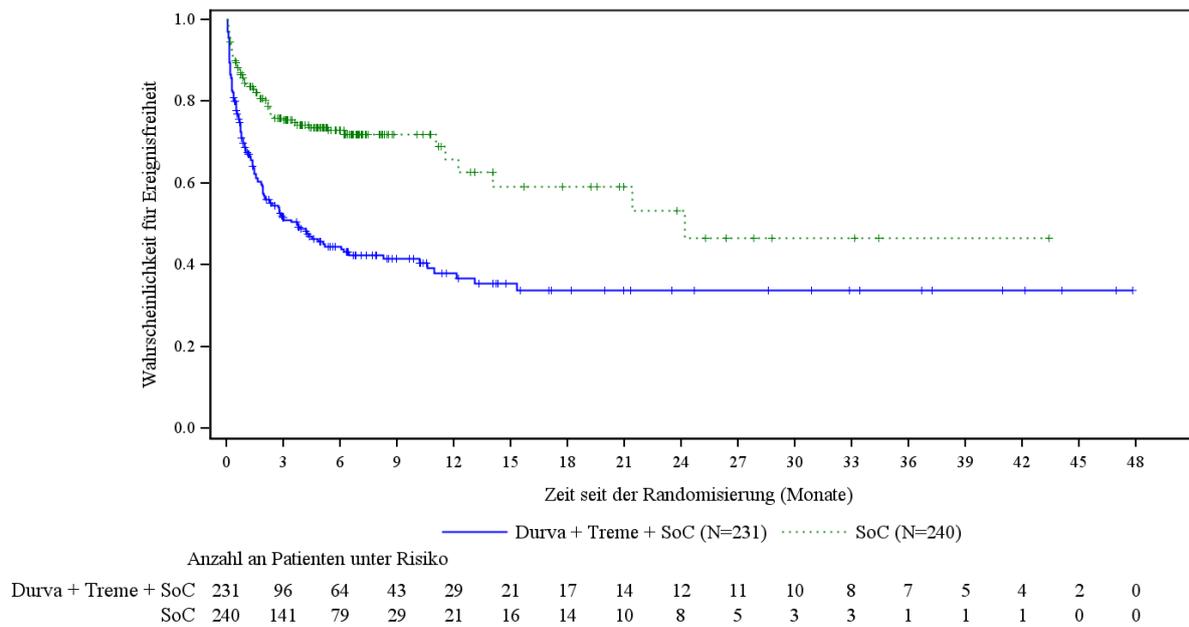


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

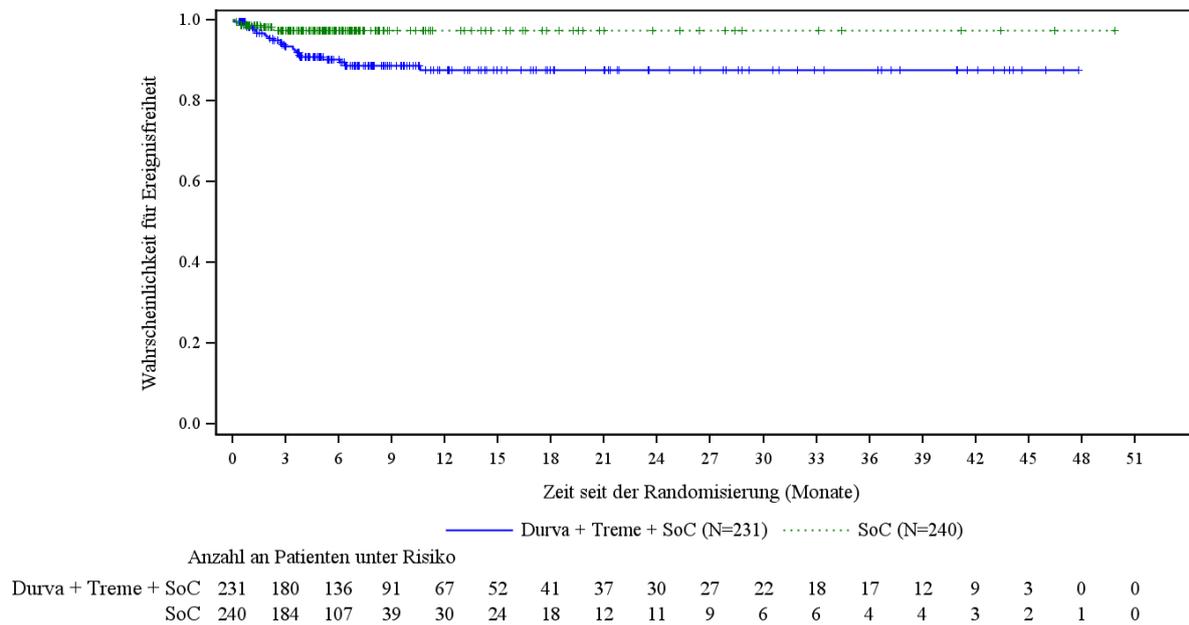


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

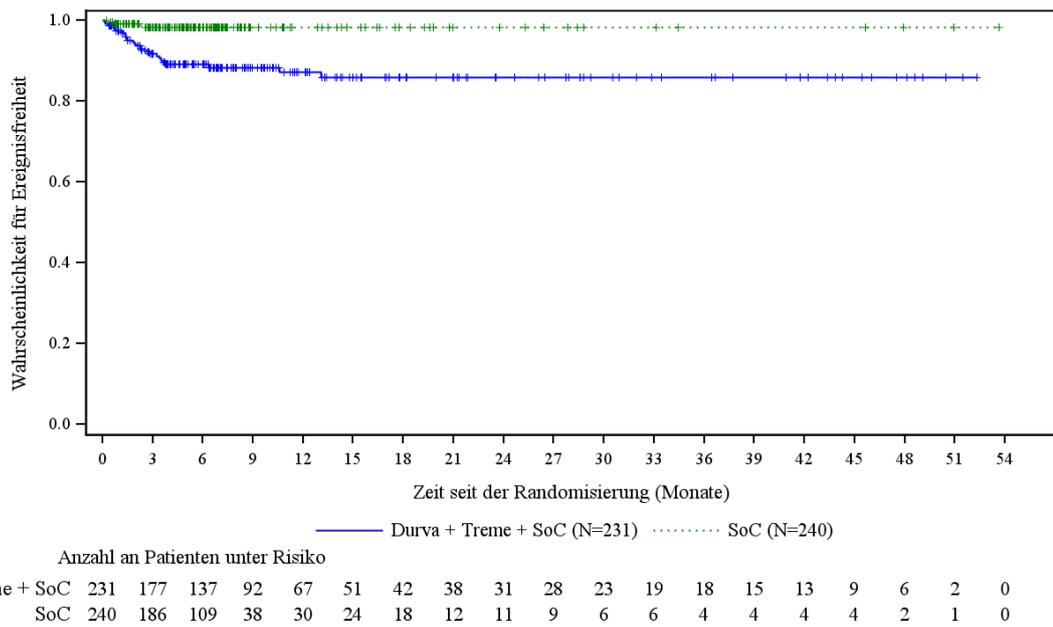


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

4.3.1.3.1.6.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231	110 (47,6)	9,5 [7,2; 15,2]	240	81 (33,8)	NB [9,0; NB]	1,26 [0,95; 1,69]; 0,1106
PT: Grippe	231	11 (4,8)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	4,64 [1,22; 30,21]; 0,0299
PT: Harnwegsinfektion	231	13 (5,6)	NB [NB; NB]	240	12 (5,0)	NB [NB; NB]	0,87 [0,39; 1,98]; 0,7427
PT: Infektion der oberen Atemwege	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	17 (7,1)	NB [NB; NB]	0,71 [0,34; 1,45]; 0,3443
PT: Pneumonie	231	31 (13,4)	NB [NB; NB]	240	23 (9,6)	NB [NB; NB]	1,21 [0,70; 2,11]; 0,4929
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	231	146 (63,2)	1,8 [1,4; 2,3]	240	136 (56,7)	2,1 [1,8; 3,0]	1,17 [0,93; 1,48]; 0,1769
PT: Anämie	231	117 (50,6)	4,0 [2,9; 29,9]	240	117 (48,8)	3,4 [2,7; NB]	0,97 [0,75; 1,25]; 0,8276
PT: Leukopenie	231	26 (11,3)	NB [NB; NB]	240	31 (12,9)	NB [NB; NB]	0,86 [0,51; 1,45]; 0,5724
PT: Neutropenie	231	73 (31,6)	NB [NB; NB]	240	56 (23,3)	NB [NB; NB]	1,41 [1,00; 2,00]; 0,0528

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Thrombozytopenie	231	42 (18,2)	NB [NB; NB]	240	45 (18,8)	NB [NB; NB]	0,91 [0,59; 1,39]; 0,6545
SOC: Endokrine Erkrankungen	231	42 (18,2)	NB [NB; NB]	240	5 (2,1)	NB [NB; NB]	8,25 [3,58; 23,89]; <0,0001
PT: Hyperthyroidismus	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	6,99 [1,95; 44,57]; 0,0028
PT: Hypothyreose	231	24 (10,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	21,10 [4,45; 377,57]; <0,0001
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	231	107 (46,3)	9,2 [4,6; NB]	240	102 (42,5)	18,9 [5,9; NB]	0,97 [0,74; 1,28]; 0,8381
PT: Appetit vermindert	231	66 (28,6)	NB [NB; NB]	240	59 (24,6)	33,9 [33,9; NB]	1,04 [0,73; 1,48]; 0,8395
PT: Hyperglykämie	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	9 (3,8)	NB [NB; NB]	1,52 [0,67; 3,64]; 0,3228
PT: Hypokaliämie	231	19 (8,2)	NB [NB; NB]	240	11 (4,6)	NB [NB; NB]	1,58 [0,76; 3,46]; 0,2253
PT: Hypomagnesiämie	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	8 (3,3)	NB [NB; NB]	1,18 [0,46; 3,10]; 0,7312
PT: Hyponatriämie	231	9 (3,9)	NB [NB; NB]	240	11 (4,6)	NB [NB; NB]	0,79 [0,31; 1,91]; 0,5951
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	231	32 (13,9)	NB [NB; NB]	240	31 (12,9)	NB [NB; NB]	0,95 [0,58; 1,57]; 0,8536

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Schlaflosigkeit	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	19 (7,9)	NB [NB; NB]	0,74 [0,37; 1,48]; 0,4014
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	231	80 (34,6)	17,4 [14,2; NB]	240	64 (26,7)	38,6 [14,5; NB]	1,07 [0,77; 1,50]; 0,6720
PT: Kopfschmerzen	231	26 (11,3)	NB [NB; NB]	240	19 (7,9)	38,6 [38,6; NB]	1,07 [0,59; 1,99]; 0,8181
PT: Periphere Neuropathie	231	4 (1,7)	NB [NB; NB]	240	10 (4,2)	NB [NB; NB]	0,35 [0,09; 1,06]; 0,0684
PT: Schwindelgefühl	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	7 (2,9)	NB [NB; NB]	1,99 [0,84; 5,24]; 0,1262
SOC: Augenerkrankungen	231	32 (13,9)	NB [NB; NB]	240	17 (7,1)	NB [NB; NB]	1,65 [0,92; 3,06]; 0,0943
PT: Tränensekretion verstärkt	231	12 (5,2)	NB [NB; NB]	240	5 (2,1)	NB [NB; NB]	2,07 [0,76; 6,54]; 0,1678
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	231	7 (3,0)	NB [NB; NB]	240	15 (6,3)	NB [NB; NB]	0,38 [0,14; 0,91]; 0,0307
SOC: Herzerkrankungen	231	21 (9,1)	NB [NB; NB]	240	19 (7,9)	NB [NB; NB]	0,94 [0,50; 1,79]; 0,8570
SOC: Gefäßerkrankungen	231	38 (16,5)	NB [NB; NB]	240	19 (7,9)	NB [29,8; NB]	1,79 [1,04; 3,18]; 0,0376
PT: Hypertonie	231	13 (5,6)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [41,6; NB]	1,72 [0,67; 4,93]; 0,2751

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Hypotonie	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	2,54 [0,85; 9,25]; 0,1033
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	231	89 (38,5)	19,5 [12,5; NB]	240	89 (37,1)	15,9 [8,1; NB]	0,93 [0,69; 1,26]; 0,6479
PT: Dyspnoe	231	23 (10,0)	NB [42,6; NB]	240	18 (7,5)	NB [NB; NB]	1,07 [0,57; 2,03]; 0,8296
PT: Hämoptoe	231	9 (3,9)	NB [NB; NB]	240	15 (6,3)	NB [NB; NB]	0,50 [0,21; 1,14]; 0,1007
PT: Husten	231	24 (10,4)	NB [NB; NB]	240	17 (7,1)	NB [NB; NB]	1,25 [0,67; 2,38]; 0,4850
PT: Schluckauf	231	8 (3,5)	NB [NB; NB]	240	12 (5,0)	NB [NB; NB]	0,65 [0,25; 1,59]; 0,3519
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	231	150 (64,9)	0,9 [0,6; 1,9]	240	152 (63,3)	1,4 [0,8; 2,3]	1,00 [0,80; 1,25]; 0,9981
PT: Abdominalschmerz	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [22,9; NB]	2,16 [0,87; 6,11]; 0,1061
PT: Diarrhö	231	49 (21,2)	NB [NB; NB]	240	35 (14,6)	NB [24,2; NB]	1,44 [0,94; 2,24]; 0,0980
PT: Dyspepsie	231	11 (4,8)	NB [NB; NB]	240	9 (3,8)	NB [NB; NB]	1,06 [0,43; 2,66]; 0,8978
PT: Erbrechen	231	42 (18,2)	NB [NB; NB]	240	30 (12,5)	NB [NB; NB]	1,41 [0,88; 2,27]; 0,1540

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	3 (1,3)	NB [NB; NB]	3,32 [1,01; 14,86]; 0,0538
PT: Kolitis	231	12 (5,2)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Obstipation	231	49 (21,2)	NB [NB; NB]	240	56 (23,3)	NB [20,3; NB]	0,77 [0,52; 1,13]; 0,1838
PT: Stomatitis	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	13 (5,4)	NB [NB; NB]	1,04 [0,48; 2,24]; 0,9289
PT: Übelkeit	231	92 (39,8)	NB [26,4; NB]	240	84 (35,0)	NB [NB; NB]	1,16 [0,86; 1,56]; 0,3301
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	231	16 (6,9)	NB [NB; NB]	240	9 (3,8)	NB [NB; NB]	1,74 [0,78; 4,12]; 0,1809
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	231	101 (43,7)	18,0 [5,1; NB]	240	59 (24,6)	NB [16,7; NB]	1,92 [1,39; 2,66]; <0,0001
PT: Alopezie	231	23 (10,0)	NB [NB; NB]	240	13 (5,4)	NB [NB; NB]	1,92 [0,99; 3,90]; 0,0559
PT: Ausschlag	231	43 (18,6)	NB [NB; NB]	240	18 (7,5)	NB [NB; NB]	2,45 [1,43; 4,36]; 0,0010
PT: Pruritus	231	22 (9,5)	NB [NB; NB]	240	11 (4,6)	NB [NB; NB]	1,89 [0,93; 4,06]; 0,0814
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	231	77 (33,3)	32,4 [16,3; NB]	240	53 (22,1)	26,2 [22,8; NB]	1,27 [0,89; 1,82]; 0,1813

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Arthralgie	231	26 (11,3)	NB [35,2; NB]	240	12 (5,0)	NB [NB; NB]	1,59 [0,81; 3,30]; 0,1896
PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	231	13 (5,6)	NB [NB; NB]	240	16 (6,7)	NB [26,2; NB]	0,71 [0,33; 1,49]; 0,3628
PT: Myalgie	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	8 (3,3)	NB [NB; NB]	0,99 [0,38; 2,63]; 0,9783
PT: Rückenschmerzen	231	19 (8,2)	NB [43,5; NB]	240	10 (4,2)	NB [NB; NB]	1,43 [0,67; 3,24]; 0,3672
PT: Schmerz in einer Extremität	231	13 (5,6)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	2,88 [1,01; 10,31]; 0,0548
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	231	30 (13,0)	NB [41,9; NB]	240	24 (10,0)	NB [NB; NB]	1,10 [0,64; 1,91]; 0,7235
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231	131 (56,7)	4,2 [2,2; 7,3]	240	106 (44,2)	10,5 [4,9; NB]	1,29 [1,00; 1,67]; 0,0526
PT: Asthenie	231	39 (16,9)	NB [NB; NB]	240	29 (12,1)	NB [NB; NB]	1,32 [0,82; 2,16]; 0,2564
PT: Ermüdung	231	58 (25,1)	NB [NB; NB]	240	53 (22,1)	NB [29,1; NB]	1,05 [0,72; 1,52]; 0,8131
PT: Fieber	231	41 (17,7)	NB [NB; NB]	240	17 (7,1)	NB [NB; NB]	2,40 [1,39; 4,35]; 0,0018
PT: Ödem peripher	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	23 (9,6)	NB [NB; NB]	0,49 [0,24; 0,93]; 0,0297

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Schleimhautentzündung	231	12 (5,2)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	3,13 [1,09; 11,21]; 0,0368
SOC: Untersuchungen	231	126 (54,5)	5,6 [3,0; 8,8]	240	113 (47,1)	5,6 [2,8; NB]	1,06 [0,82; 1,37]; 0,6605
PT: Alaninaminotransferase erhöht	231	32 (13,9)	NB [NB; NB]	240	33 (13,8)	NB [NB; NB]	0,94 [0,57; 1,53]; 0,7920
PT: Amylase erhöht	231	17 (7,4)	NB [NB; NB]	240	9 (3,8)	NB [NB; NB]	1,62 [0,73; 3,84]; 0,2392
PT: Aspartataminotransferase erhöht	231	31 (13,4)	NB [NB; NB]	240	30 (12,5)	NB [NB; NB]	1,02 [0,62; 1,69]; 0,9373
PT: Gamma- Glutamyltransferase erhöht	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [NB; NB]	2,02 [0,80; 5,77]; 0,1445
PT: Gewicht erniedrigt	231	18 (7,8)	NB [NB; NB]	240	13 (5,4)	NB [NB; NB]	1,16 [0,57; 2,45]; 0,6798
PT: Kreatinin im Blut erhöht	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [NB; NB]	1,82 [0,72; 5,22]; 0,2215
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	20 (8,3)	NB [NB; NB]	0,78 [0,39; 1,52]; 0,4692
PT: Lipase erhöht	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	5 (2,1)	NB [NB; NB]	2,60 [0,99; 8,09]; 0,0584
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	231	26 (11,3)	NB [NB; NB]	240	38 (15,8)	NB [NB; NB]	0,68 [0,41; 1,11]; 0,1211

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl erniedrigt	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	20 (8,3)	NB [NB; NB]	0,74 [0,37; 1,43]; 0,3672
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	231	26 (11,3)	NB [NB; NB]	240	19 (7,9)	NB [NB; NB]	1,27 [0,71; 2,34]; 0,4235
<p>Datenschnitt: 25. Oktober 2021</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Die Analyse erfolgte mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p>b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigte sich für das PT Grippe aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (HR [95%-KI]: 4,64 [1,22; 30,21]; $p=0,0299$).

Für die SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 8,25 [3,58; 23,89]; $p<0,0001$).

Für die PT Hyperthyroidismus und Hypothyreose aus der SOC endokrine Erkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,99 [1,95; 44,57]; $p=0,0028$ und HR [95%-KI]: 21,10 [4,45; 377,57]; $p<0,0001$).

Für die SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,38 [0,14; 0,91]; $p=0,0307$).

Für die SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,79 [1,04; 3,18]; $p=0,0376$).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und für den PT Ausschlag aus dieser zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,92 [1,39; 2,66]; $p<0,0001$ bzw. HR [95%-KI]: 2,45 [1,43; 4,36]; $p=0,0010$).

Für den PT Fieber und Ödem peripher aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 2,40 [1,39; 4,35]; $p=0,0018$ bzw. HR [95%-KI]: 0,49 [0,24; 0,93]; $p=0,0297$).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines häufigen unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

4.3.1.3.1.6.4 Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (deskriptive Darstellung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx		CTx	
	N	n (%)	N	n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231	11 (4,8)	240	7 (2,9)
PT: Atemwegsinfektion	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: COVID-19- Lungenentzündung	231	1 (0,4)	240	1 (0,4)
PT: Enzephalitis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Pneumonie	231	4 (1,7)	240	6 (2,5)
PT: Sepsis	231	3 (1,3)	240	0 (0,0)
PT: Zellulitis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	231	1 (0,4)	240	1 (0,4)
PT: Neuroendokrines Karzinom metastatisch	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Rektalkarzinom	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	231	3 (1,3)	240	5 (2,1)
PT: Anämie	231	3 (1,3)	240	4 (1,7)
PT: Febrile Neutropenie	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Thrombozytopenie	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Endokrine Erkrankungen	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Immunthyreoiditis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Hyperkaliämie	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Suizidversuch	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	231	2 (0,9)	240	2 (0,8)
PT: Enzephalopathie	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx		CTx	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Erkrankung des Nervensystems	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Hämorrhagischer Schlaganfall	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Leukenzephalopathie	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Hypakusis	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Tinnitus	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Herzerkrankungen	231	3 (1,3)	240	3 (1,3)
PT: Akuter Myokardinfarkt	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Akutes Koronarsyndrom	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Autoimmunmyokarditis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Herzinsuffizienz	231	0 (0,0)	240	2 (0,8)
PT: Kardiopulmonales Versagen	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Gefäßerkrankungen	231	1 (0,4)	240	3 (1,3)
PT: Embolie	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Hämorrhagischer Schock	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Hypertonie	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Schock	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	231	4 (1,7)	240	7 (2,9)
PT: Bronchopleuralfistel	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Interstitielle Lungenerkrankung	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Lungenblutung	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Lungenembolie	231	1 (0,4)	240	3 (1,3)
PT: Lungenödem	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Pneumonitis	231	2 (0,9)	240	0 (0,0)
PT: Pulmonalarterienthrombose	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	231	8 (3,5)	240	1 (0,4)
PT: Abdominalschmerz	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Autoimmunpankreatitis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Diarrhö	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx		CTx	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Enteritis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Enterokolitis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Erbrechen	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Übelkeit	231	2 (0,9)	240	0 (0,0)
PT: Kolitis	231	2 (0,9)	240	0 (0,0)
PT: Magengeschwür	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	231	2 (0,9)	240	0 (0,0)
PT: Autoimmune Hepatitis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Immunvermittelte Hepatitis	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Muskuläre Schwäche	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	231	6 (2,6)	240	3 (1,3)
PT: Akute Nierenschädigung	231	2 (0,9)	240	1 (0,4)
PT: Autoimmune Nephritis	231	2 (0,9)	240	0 (0,0)
PT: Nephropathie toxisch	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Nierenfunktions- beeinträchtigung	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Nierenversagen	231	1 (0,4)	240	1 (0,4)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231	1 (0,4)	240	3 (1,3)
PT: Ermüdung	231	1 (0,4)	240	1 (0,4)
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Unwohlsein	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
SOC: Untersuchungen	231	5 (2,2)	240	3 (1,3)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
PT: Gewicht erniedrigt	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	231	3 (1,3)	240	0 (0,0)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	231	1 (0,4)	240	1 (0,4)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx		CTx	
	N	n (%)	N	n (%)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	231	1 (0,4)	240	0 (0,0)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	231	0 (0,0)	240	1 (0,4)
Datenschnitt: 25. Oktober 2021 In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten bei 19,0% der Patient:innen im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und bei 14,6% der Patient:innen im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie auf.

Zu den SOC mit den häufigsten Behandlungsabbrüchen (>1%) gehörten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (4,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1,3%), Herzerkrankungen (1,3%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (1,7%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (3,5%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (2,6%) und Untersuchungen (2,2%); im platinbasierte Chemotherapie-Arm waren es die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,9%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,1%), Herzerkrankungen (1,3%), Gefäßerkrankungen (1,3%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,9%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (1,3%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (1,3%) und Untersuchungen (1,3%).

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

4.3.1.3.1.6.5 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231	41 (17,7)	NB [NB; NB]	240	25 (10,4)	NB [31,7; NB]	1,42 [0,87; 2,39]; 0,1664
PT: Pneumonie	231	23 (10,0)	NB [NB; NB]	240	10 (4,2)	NB [NB; NB]	2,05 [1,00; 4,53]; 0,0549
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	231	75 (32,5)	NB [NB; NB]	240	75 (31,3)	NB [17,5; NB]	1,01 [0,73; 1,39]; 0,9638
PT: Anämie	231	47 (20,3)	NB [NB; NB]	240	54 (22,5)	NB [NB; NB]	0,84 [0,56; 1,24]; 0,3720
PT: Neutropenie	231	40 (17,3)	NB [NB; NB]	240	32 (13,3)	NB [NB; NB]	1,28 [0,80; 2,05]; 0,3025
PT: Thrombozytopenie	231	12 (5,2)	NB [NB; NB]	240	14 (5,8)	NB [NB; NB]	0,86 [0,39; 1,86]; 0,6994
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	231	25 (10,8)	NB [NB; NB]	240	21 (8,8)	NB [NB; NB]	1,05 [0,58; 1,91]; 0,8677
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	9 (3,8)	NB [NB; NB]	0,94 [0,37; 2,40]; 0,8957
SOC: Gefäßerkrankungen	231	12 (5,2)	NB [NB; NB]	240	3 (1,3)	NB [NB; NB]	3,17 [0,98; 14,05]; 0,0637

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	20 (8,3)	NB [NB; NB]	0,44 [0,19; 0,92]; 0,0305
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	231	18 (7,8)	NB [NB; NB]	240	13 (5,4)	NB [NB; NB]	1,33 [0,65; 2,78]; 0,4351
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231	20 (8,7)	NB [NB; NB]	240	13 (5,4)	NB [NB; NB]	1,37 [0,68; 2,83]; 0,3835
SOC: Untersuchungen	231	50 (21,6)	38,3 [35,2; NB]	240	44 (18,3)	NB [NB; NB]	1,02 [0,68; 1,54]; 0,9334
PT: Lipase erhöht	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	2,20 [0,72; 8,09]; 0,1768
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	231	16 (6,9)	NB [NB; NB]	240	13 (5,4)	NB [NB; NB]	1,23 [0,59; 2,62]; 0,5709
PT: Thrombozytenzahl vermindert	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	12 (5,0)	NB [NB; NB]	0,41 [0,13; 1,10]; 0,0809
<p>Datenschnitt: 25. Oktober 2021</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Die Analyse erfolgte mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p>b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigte sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,44 [0,19; 0,92]; p=0,0305).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

4.3.1.3.1.6 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231	41 (17,7)	NB [NB; NB]	240	25 (10,4)	NB [31,7; NB]	1,46 [0,89; 2,44]; 0,1386
PT: Pneumonie	231	26 (11,3)	NB [NB; NB]	240	10 (4,2)	NB [NB; NB]	2,33 [1,15; 5,10]; 0,0203
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	231	22 (9,5)	NB [NB; NB]	240	20 (8,3)	NB [NB; NB]	1,08 [0,58; 1,99]; 0,8103
PT: Anämie	231	13 (5,6)	NB [NB; NB]	240	15 (6,3)	NB [NB; NB]	0,83 [0,39; 1,75]; 0,6225
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	5 (2,1)	NB [NB; NB]	1,51 [0,53; 4,91]; 0,4569
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	231	11 (4,8)	NB [NB; NB]	240	20 (8,3)	NB [NB; NB]	0,48 [0,22; 1,00]; 0,0518
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	231	20 (8,7)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [NB; NB]	3,07 [1,30; 8,42]; 0,0119

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
<p>Datenschnitt: 11. März 2022</p> <p>In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Die Analyse erfolgte mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.</p> <p>b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Für die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigte sich für den PT Pneumonie aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 2,33 [1,15; 5,10]; p=0,0203).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 3,07 [1,30; 8,42]; p=0,0119).

Für alle weiteren Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

4.3.1.3.1.6.7 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Kategorie: Dermatitis/Hautausschlag							
UESI	231	59 (25,5)	NB [NB; NB]	240	25 (10,4)	NB [NB; NB]	2,41 [1,53; 3,93]; 0,0002
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	0,96 [0,11; 7,99]; 0,9635
Subkategorie: Dermatitis							
UESI	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	4,37 [1,13; 28,66]; 0,0399
PT: Dermatitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	1,06 [0,04; 26,74]; 0,9680
PT: Ekzem							
UESI	231	6 (2,6)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	4,45 [0,73; 85,04]; 0,1372
PT: Erythema multiforme							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Psoriasis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Toxischer Hautausschlag							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Subkategorie: Hautausschlag							
UESI	231	50 (21,6)	NB [NB; NB]	240	23 (9,6)	NB [NB; NB]	2,21 [1,36; 3,69]; 0,0014
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	0,96 [0,11; 7,99]; 0,9635

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Ausschlag							
UESI	231	43 (18,6)	NB [NB; NB]	240	18 (7,5)	NB [NB; NB]	2,45 [1,43; 4,36]; 0,0010
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Ausschlag makulo-papulös							
UESI	231	7 (3,0)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [NB; NB]	0,96 [0,31; 3,04]; 0,9478
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Ausschlag mit Juckreiz							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Ausschlag papulös							
UESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Ausschlag pustulös							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Diabetes mellitus Typ 1							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Diabetes mellitus Typ 1							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Diarrhö/Kolitis							
UESI	231	58 (25,1)	NB [NB; NB]	240	35 (14,6)	NB [24,2; NB]	1,73 [1,14; 2,65]; 0,0101
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	9 (3,9)	NB [NB; NB]	240	3 (1,3)	NB [NB; NB]	3,06 [0,91; 13,77]; 0,0778
SUESI	231	11 (4,8)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	5,38 [1,44; 34,84]; 0,0143
Subkategorie: Diarrhö							
UESI	231	49 (21,2)	NB [NB; NB]	240	35 (14,6)	NB [24,2; NB]	1,44 [0,94; 2,24]; 0,0980
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	1,03 [0,12; 8,61]; 0,9738
SUESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	2,53 [0,55; 17,68]; 0,2499
PT: Diarrhö							
UESI	231	49 (21,2)	NB [NB; NB]	240	35 (14,6)	NB [24,2; NB]	1,44 [0,94; 2,24]; 0,0980
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	1,03 [0,12; 8,61]; 0,9738
SUESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	2,53 [0,55; 17,68]; 0,2499
Subkategorie: Kolitis							
UESI	231	15 (6,5)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	14,25 [2,88; 257,96]; 0,0007
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	7 (3,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	7,04 [1,25; 131,53]; 0,0333
SUESI	231	7 (3,0)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Enteritis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Enterokolitis							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	2,06 [0,20; 44,39]; 0,5453
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	1,03 [0,04; 25,92]; 0,9855
SUESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Kolitis							
UESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Hepatische Ereignisse							
UESI	231	8 (3,5)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	3 (1,3)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	3 (1,3)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Autoimmune Hepatitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Hepatitis							
UESI	231	6 (2,6)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Immunvermittelte Hepatitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Hyperthyreose							
UESI	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	6,99 [1,95; 44,57]; 0,0028
PT: Hyperthyroidismus							
UESI	231	14 (6,1)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	6,99 [1,95; 44,57]; 0,0028
Kategorie: Hypothyreose							
UESI	231	3 (1,3)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Diabetes insipidus							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Hypopituitarismus							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Kategorie Hypothyreose							
UESI	231	24 (10,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	21,10 [4,45; 377,57]; <0,0001
PT: Hypothyreose							
UESI	231	24 (10,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	21,10 [4,45; 377,57]; <0,0001
Kategorie: Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen							
UESI	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	6 (2,5)	NB [NB; NB]	1,72 [0,64; 5,05]; 0,2913
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	2,11 [0,20; 45,47]; 0,5311
Subkategorie: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion							
UESI	231	9 (3,9)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	2,31 [0,75; 8,52]; 0,1532
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion							
UESI	231	8 (3,5)	NB [NB; NB]	240	4 (1,7)	NB [NB; NB]	2,04 [0,64; 7,64]; 0,2361
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Urtikaria							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Subkategorie: Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	2 (0,8)	NB [NB; NB]	0,85 [0,10; 7,25]; 0,8731
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	1,05 [0,04; 26,64]; 0,9701

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PT: Arzneimittelüberempfindlichkeit							
UESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Medikamentenausschlag							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	1,62 [0,15; 35,60]; 0,6949
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
<u>Kategorie: Myokarditis</u>							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Autoimmunmyokarditis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
<u>Kategorie: Myositis</u>							
UESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Myositis							
UESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
<u>Kategorie: Nebenniereninsuffizienz</u>							
UESI	231	6 (2,6)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	3 (1,3)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Nebenniereninsuffizienz							
UESI	231	6 (2,6)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	3 (1,3)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Ereignisse der Bauchspeicheldrüse							
UESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	4,50 [0,71; 86,66]; 0,1353
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Autoimmunpankreatitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Pankreatitis							
UESI	231	4 (1,7)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	3,47 [0,50; 68,30]; 0,2408
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Pneumonitis							
UESI	231	10 (4,3)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	7,81 [1,47; 143,97]; 0,0217

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	4 (1,7)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	3,70 [0,55; 72,45]; 0,2098
SUESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	4,80 [0,77; 91,97]; 0,1141
PT: Immunvermittelte Lungenerkrankung							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Interstitielle Lungenerkrankung							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	0,63 [0,02; 16,71]; 0,7498
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Pneumonitis							
UESI	231	8 (3,5)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	4 (1,7)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	5 (2,2)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Renale Ereignisse							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Autoimmune Nephritis							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥ 3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SUESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Kategorie: Sonstige seltene/Diverses							
UESI	231	6 (2,6)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	4,26 [0,70; 81,49]; 0,1499
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Enzephalitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
UESI CTCAE- Grad ≥3	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
SUESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Immunthrombozytopenie							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Keratitis							
UESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Perikarditis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Uveitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Vaskulitis							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Vitiligo							
UESI	231	1 (0,4)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Kategorie: Thyroiditis							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	1,95 [0,19; 42,04]; 0,5774
PT: Immunthyreoiditis							
UESI	231	2 (0,9)	NB [NB; NB]	240	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
PT: Thyroiditis							
UESI	231	0 (0,0)	NB [NB; NB]	240	1 (0,4)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NA
Datenschnitte: 25. Oktober 2021 (UESI, UESI CTCAE-Grad ≥ 3), 11. März 2022 (SUESI) In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). a: Die Analyse erfolgte mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Kategorie Dermatitis/Hautauschlag zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 2,41 [1,53; 3,93]; $p=0,0002$). Auch in der Subkategorie Dermatitis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 4,37 [1,13; 28,66]; $p=0,0399$). In einer weiteren Subkategorie Hautausschlag zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 2,21 [1,36; 3,69]; $p=0,0014$). Der dazugehörige PT Ausschlag war ebenfalls statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,45 [1,43; 4,36]; $p=0,0010$).

Für die Kategorie Diarrhö/Kolitis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,73 [1,14; 2,65]; $p=0,0101$). Hier ergab sich auch für die Kategorie Diarrhö/Kolitis bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 5,38 [1,44; 34,84]; $p=0,0143$). In der Subkategorie Kolitis zeigte sich sowohl bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse als auch bei den schweren unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab +

Durvalumab +platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 14,25 [2,88; 257,96]; p=0,0007 und HR [95%-KI]: 7,04 [1,25; 131,53]; p=0,0333).

Für die Kategorie Hyperthyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,99 [1,95; 44,57]; p=0,0028). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hyperthyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hyperthyroidismus (HR [95%-KI]: 6,99 [1,95; 44,57]; p=0,0028).

Für die Kategorie Hypothyreose zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 21,10 [4,45; 377,57]; p<0,0001). Die aufgetretenen Ereignisse der Kategorie Hypothyreose gehörten ausschließlich zu dem zugehörigen PT Hypothyreose (HR [95%-KI]: 21,10 [4,45; 377,57]; p<0,0001).

Für die Kategorie Pneumonitis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 7,81 [1,47; 143,97]; p=0,0217).

Für alle weiteren unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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:

¹⁶ unbesetzt

- 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.

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.

In der POSEIDON-Studie waren Subgruppenanalysen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben präspezifiziert [45]. Die präspezifizierten

Subgruppenanalysen umfassten die Stratifizierungsfaktoren PD-L1-Status (*cut-off* 50%), Krankheitsschwere und Histologie sowie die Merkmale Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Raucherstatus, Hirnmetastasen, Abstammung, geplante Chemotherapie, PD-L1-Status (*cut-off* 25% und 1%) sowie bTMB (*cut-off* 20, 16 und 12). Anstelle der durch die VerFO vorgeschriebenen Subgruppenmerkmale Länder und Zentren wurde aufgrund der hohen Anzahl an kleinen Zentren und Ländern eine Subgruppenanalyse nach Region dargestellt. Die präspezifizierten Subgruppen nach dem PD-L1-Status mit dem *cut-off* 25% sowie nach dem bTMB wurde für die Teilpopulation Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% nicht durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5)

Wahl von Trennpunkten und Subgruppen

Für die Subgruppenanalysen wurde die im SAP präspezifizierte Kategorisierung verwendet. Für Region wurden Europa und Nordamerika zusammengefasst und gegen den Rest der Welt verglichen.

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

Tabelle 4-50: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheits- schwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
Mortalität											
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•
Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand											
<i>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
Alle Symptome separat (MID 10 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EORTC QLQ-LC13 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
Alle Symptome separat (MID 10 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>EQ-5D-5L Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
EQ-5D-5L VAS (MID 15 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
<i>EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
Alle Funktionen sowie der globale Gesundheitsstatus separat (MID 10 Punkte)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse											
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>											
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheits- schwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
Abbruch wegen UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>											
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI (CTCAE-Grad ≥3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i>											
UE nach SOC und PT ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT</i>											
UESI nach Kategorie. und PT ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI (CTCAE-Grad ≥3) Kategorie und PT ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUESI nach Kategorie und PT ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

POSEIDON-Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheits- schwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Darstellung erfolgte nur, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. b: Ergebnisse wurden nur für die Kategorien dargestellt, für die mindestens ein p-Wert der Interaktionstests berechenbar war. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

Stellen Sie anschließend in XX 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.

Die Aussagekraft von Subgruppenanalysen sollte generell kritisch beurteilt werden. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen sowie eine hohe Anzahl an durchgeführten statistischen Tests ohne Adjustierung für multiples Testen kann vermehrt zu zufälligen statistisch signifikanten Ergebnissen führen [6]. Bei der Interpretation möglicher Effektmodifikationen muss daher neben der statistischen Signifikanz des Interaktionstests auch immer die biologische Plausibilität diskutiert und in der Bewertung der Subgruppeneffekte berücksichtigt werden.

Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

In Tabelle 4-51 wurden die p-Werte der Interaktionstests für alle relevanten Endpunkte dargestellt. Die Ergebnisse eines Endpunkts wurden nur dann getrennt nach Subgruppen berichtet, wenn sich ein p-Wert des Interaktionstests von $<0,05$ ergab. Diese Einzelergebnisse finden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6 gegliedert nach den Endpunkten.

Alle anderen Subgruppenanalysen werden als Quelldaten in Anhang 4-G abgelegt.

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

Tabelle 4-51: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests für alle Endpunkte (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheitsschwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
Gesamtüberleben											
Gesamtüberleben	0,7952	0,9863	<0,0001	0,5459	0,6094	0,0268	0,0117	0,3887	0,7137	0,9460	0,7314
Symptomatik und Gesundheitszustand											
<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i>											
Ermüdung	0,4474	0,5440	0,4728	0,1237	0,8195	0,3806	0,5863	0,9082	0,8675	0,1290	0,5766
Übelkeit und Erbrechen	0,1179	0,9553	0,8015	0,7314	0,7525	0,9670	0,8926	0,2213	0,6703	0,0446	0,3670
Schmerzen	0,7838	0,4486	0,9939	0,1089	0,5941	0,5894	0,7870	0,1455	0,6683	0,7171	0,9863
<i>EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome</i>											
Dyspnoe	0,8530	0,1694	0,0659	0,8794	0,6976	0,0507	0,0594	0,7228	0,3861	0,3449	0,5716
Schlaflosigkeit	0,1258	0,5311	0,4374	0,5645	0,1561	0,8506	0,5579	0,7236	0,9431	0,9804	0,4005
Appetitverlust	0,4574	0,5112	0,1679	0,3682	0,7161	0,4828	0,3338	0,0991	0,0611	0,8321	0,7003
Obstipation	0,4629	0,4969	0,8534	0,1518	0,1343	0,9062	0,5771	0,5291	0,4753	0,3958	0,4654
Diarrhö	0,2691	0,0329	0,5932	0,5961	0,1201	0,7520	0,8250	0,1608	0,1227	0,6872	0,1002
Finanzielle Schwierigkeiten	0,8154	0,5304	0,5529	0,9669	0,1431	0,6494	0,5761	0,5373	0,7725	0,2203	0,9211

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheitsschwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
EORTC QLQ-LC13											
Dyspnoe	0,9019	0,3637	0,1773	0,3365	0,6813	0,0869	0,1119	0,6476	0,8207	0,9017	0,4703
Schmerzen in der Brust	0,7659	0,7357	0,5822	0,1413	0,6698	0,0689	0,4543	0,2327	0,7542	0,2525	0,3951
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	0,8210	0,2810	0,4314	0,3259	0,4765	0,2006	0,7276	0,6702	0,3694	0,3747	0,0874
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers	0,1648	0,2772	0,3826	0,8660	0,2211	0,0182	0,4901	0,8424	0,8113	0,3162	0,9080
Husten	0,1624	0,6480	0,4843	0,9227	0,6289	0,8315	0,1141	0,2918	0,9292	0,8588	0,0262
Hämoptoe	0,3652	0,8738	0,5079	0,7833	0,7893	0,6106	0,6005	0,6825	0,5177	0,3000	0,8643
Wunder Mund	0,1216	0,7839	0,1449	0,1755	0,2657	0,1149	0,6375	0,2480	0,5407	0,3640	0,9721
Dysphagie	0,6819	0,9598	0,2701	0,7745	0,2906	0,1818	0,9767	0,8459	0,5945	0,7096	0,2109
Periphere Neuropathie	0,5101	0,8713	0,3091	0,7395	0,4916	0,9725	0,6168	0,8288	0,5762	0,6241	0,1575
Alopezie	0,4715	0,6280	0,9289	0,2827	0,0406	0,8692	0,5145	0,0608	0,1711	0,6842	0,1324
EQ-5D-5L											
EQ-5D-5L VAS	0,8153	0,9818	0,4713	0,6491	0,1517	0,1823	0,9168	0,6799	0,4461	0,1143	0,3459
PGIC											
PGIC	0,2428	0,0370	0,0192	0,9330	0,2367	0,8688	0,0178	0,2786	0,7525	0,9162	0,9560

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheitsschwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
<i>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus</i>											
Globaler Gesundheitsstatus	0,6668	0,4629	0,4821	0,0968	0,9253	0,7992	0,3176	0,9217	0,9286	0,7329	0,3731
<i>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</i>											
Physische Funktion	0,4321	0,7280	0,0383	0,5812	0,8893	0,0101	0,1186	0,2194	0,0841	0,5247	0,9925
Rollenfunktion	0,7385	0,7417	0,6788	0,3516	0,9327	0,4569	0,1968	0,7794	0,8209	0,8756	0,5793
Kognitive Funktion	0,7381	0,2840	0,2776	0,3114	0,5988	0,3596	0,3049	0,2431	0,4760	0,5802	0,4357
Emotionale Funktion	0,0786	0,1612	0,9250	0,2201	0,1658	0,1310	0,3325	0,0956	0,3163	0,8262	0,6285
Soziale Funktion	0,8656	0,4007	0,4842	0,1792	0,9497	0,4209	0,8209	0,1081	0,0909	0,0922	0,6566
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>											
UE	0,9097	0,8486	0,8079	0,7649	0,7547	0,7168	0,8647	0,9348	0,8817	0,4869	0,3747
Behandlungsabbruch aufgrund UE	0,1799	0,1205	0,3620	0,9908	0,5574	0,8743	0,6718	0,2669	0,1339	0,5220	0,0306
UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,4723	0,8853	0,0022	0,5586	0,8730	0,6175	0,0206	0,0369	0,0084	0,2708	0,2600
SUE	0,9212	0,2332	0,0316	0,5229	0,7848	0,2718	0,1238	0,1100	0,1213	0,3244	0,7349
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse</i>											
UESI	0,9821	0,9137	0,6479	0,0376	0,9315	0,1101	0,6721	0,6441	0,5816	0,4749	0,1062
UESI (CTCAE-Grad ≥3)	0,9395	0,6385	0,1650	NB	0,8475	0,9202	0,0241	0,1630	0,1739	0,9545	NB
SUESI	0,5717	NB	0,9893	0,5689	0,8566	NB	0,6975	0,4495	0,4573	0,6694	NB

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheitsschwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
<i>Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i>											
SOC: Endokrine Erkrankungen	0,3330	NB	0,4367	0,1888	NB	NB	0,9421	NB	0,7655	0,8169	NB
SOC: Gefäßerkrankungen	0,0100	NB	0,3075	0,3565	0,3611	NB	0,1430	NB	NB	0,2368	NB
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,7513	0,0648	0,7518	0,2079	0,6888	0,2962	0,4935	0,6100	0,4453	0,8634	0,6573
PT: Ausschlag	0,6640	NB	0,6862	0,4196	0,6573	0,2237	0,1989	0,0385	0,0411	0,1245	NB
PT: Fieber aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,8181	NB	0,0087	0,0002	0,4539	NB	0,0151	0,2310	0,4052	0,7562	NB
PT: Ödem peripher aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	NB	NB	NB	NB	0,7059	NB	NB	NB	NB	0,6189	NB

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheitsschwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
PT: Pneumonie aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	NB	NB	NB	NB	0,4652	NB	NB	NB	NB	0,5334	NB
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	NB	NB	0,8526	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Häufige schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)											
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,9600	NB
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie											
<u>Kategorie: Dermatitis/Hautausschlag</u>	0,6076	0,2536	0,9666	0,4908	0,9501	0,2229	0,3586	0,1694	0,1376	0,2687	NB
Subkategorie: Dermatitis	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,2249	NB	NB
Subkategorie: Ausschlag	0,3915	0,1292	0,9245	0,6380	0,6637	0,3031	0,1925	0,1092	0,0519	0,3655	NB
PT: Ausschlag	0,6640	0,2083	0,6862	0,4196	0,6573	0,3560	0,1989	0,1144	0,0411	0,1245	NB
<u>Kategorie: Diarrhö/Kolitis</u>	0,7224	0,8068	0,3035	0,2079	0,5441	0,4977	0,6008	0,6709	0,3503	0,3230	0,1853
<u>Kategorie: Hyperthyreose</u>	0,5956	0,6247	0,7409	NB	NB	NB	NB	NB	0,7137	NB	NB
PT: Hyperthyroidismus	0,5956	0,6247	0,7409	NB	NB	NB	NB	NB	0,7137	NB	NB

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	ECOG-PS	Krankheitsschwere	Raucherstatus	Region	Geplante Chemotherapie	Histologie	PD-L1-Status	Hirnmastasen
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie</i>											
<u>Kategorie:</u> <u>Diarrhö/Kolitis</u>	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,3584	NB	NB
<p>Datenschnitt für Gesamtüberleben: 11. März 2022; Datenschnitt für Symptomatik und Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität: 12. März 2021; Datenschnitt für UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥ 3), UESI, UESI (CTCAE-Grad ≥ 3): 25. Oktober 2021, Datenschnitt für SUE, SUESI: 11. März 2022</p> <p>Ergebnisse zu UE nach SOC und UE von speziellem Interesse werden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

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 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Gesamtüberleben							
Abstammung (p<0,0001)							
Asiatisch	67	59 (88,1)	9,8 [6,5; 13,8]	83	70 (84,3)	18,3 [10,7; 24,6]	1,45 [1,03; 2,06]; 0,0360
Nicht asiatisch	170	135 (79,4)	15,0 [11,6; 18,1]	157	147 (93,6)	10,9 [8,3; 12,6]	0,57 [0,45; 0,72]; <0,0001
Raucherstatus (p=0,0268)							
Raucher:innen	65	51 (78,5)	15,0 [9,5; 18,7]	49	46 (93,9)	10,5 [5,1; 13,4]	0,48 [0,32; 0,71]; 0,0005
Nicht-raucher:innen	35	32 (91,4)	16,3 [10,0; 24,0]	58	52 (89,7)	14,2 [11,0; 20,1]	0,97 [0,62; 1,50]; 0,9195
Ehemalige Raucher:innen	137	111 (81,0)	11,7 [8,9; 15,5]	133	119 (89,5)	12,2 [10,1; 15,6]	0,86 [0,66; 1,11]; 0,3001

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Region (p=0,0117)							
Europa und Nordamerika	139	114 (82,0)	14,0 [10,3; 17,1]	125	117 (93,6)	10,5 [7,0; 12,3]	0,61 [0,47; 0,79]; 0,0002
Rest der Welt	98	80 (81,6)	12,6 [9,0; 16,6]	115	100 (87,0)	16,2 [11,1; 20,1]	1,01 [0,75; 1,35]; 0,9709
Datenschnitt: 11. März 2022							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben zeigte sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung, Raucherstatus und Region.

Für Patient:innen asiatischer Herkunft ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,45 [1,03; 2,06]; p=0,0360). Bei Patient:innen mit nicht asiatischer Herkunft zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]; p<0,0001).

Für Raucher:innen ergab sich bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,48 [0,32; 0,71]; p=0,0005). Für Nichtraucher:innen bzw. für ehemalige Raucher:innen zeigten sich dagegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,62; 1,50]; p=0,9195 und HR [95%-KI]: 0,86 [0,66; 1,11]; p=0,3001).

Für Patient:innen, aus Europa oder Nordamerika, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,61 [0,47; 0,79]; p=0,0002). Dagegen ergab sich für Patient:innen aus dem Rest der Welt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,01 [0,75; 1,35]; p=0,9709).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 40 bis Abbildung 46 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für das Gesamtüberleben dargestellt.

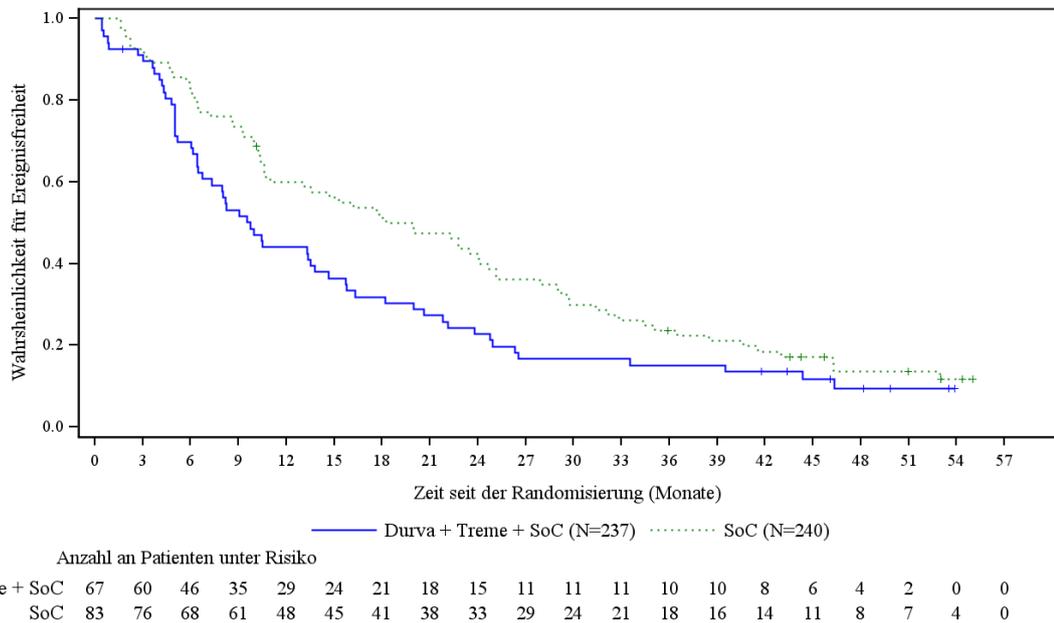


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

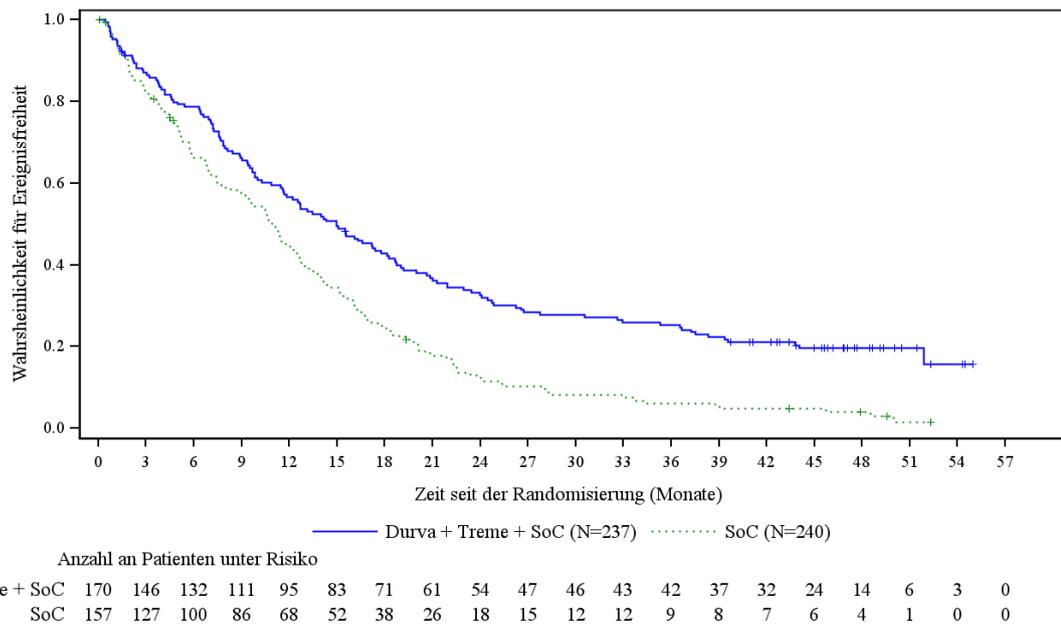


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

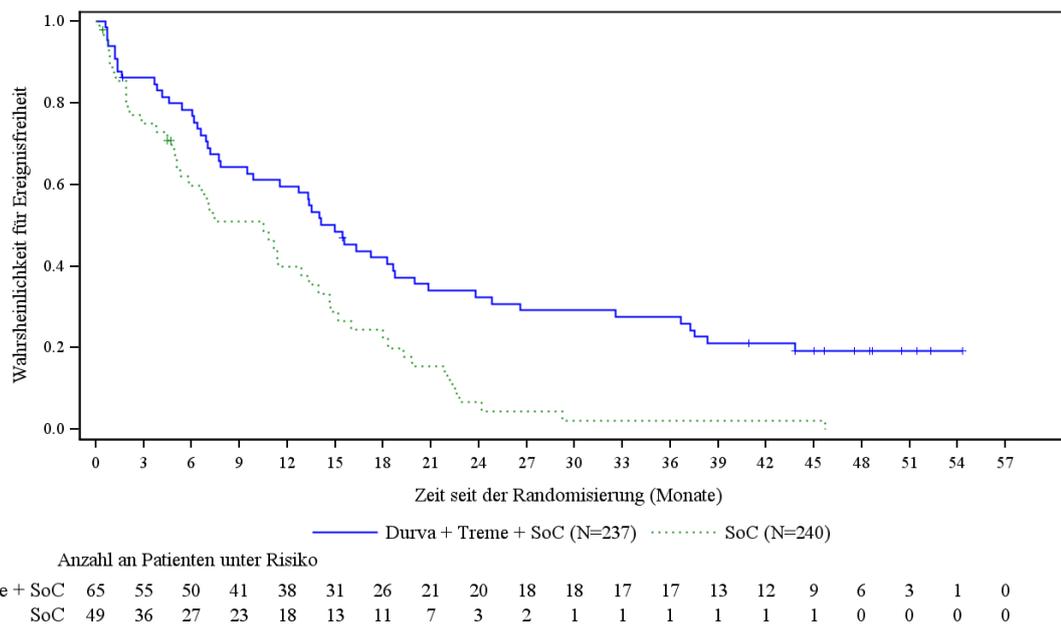


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

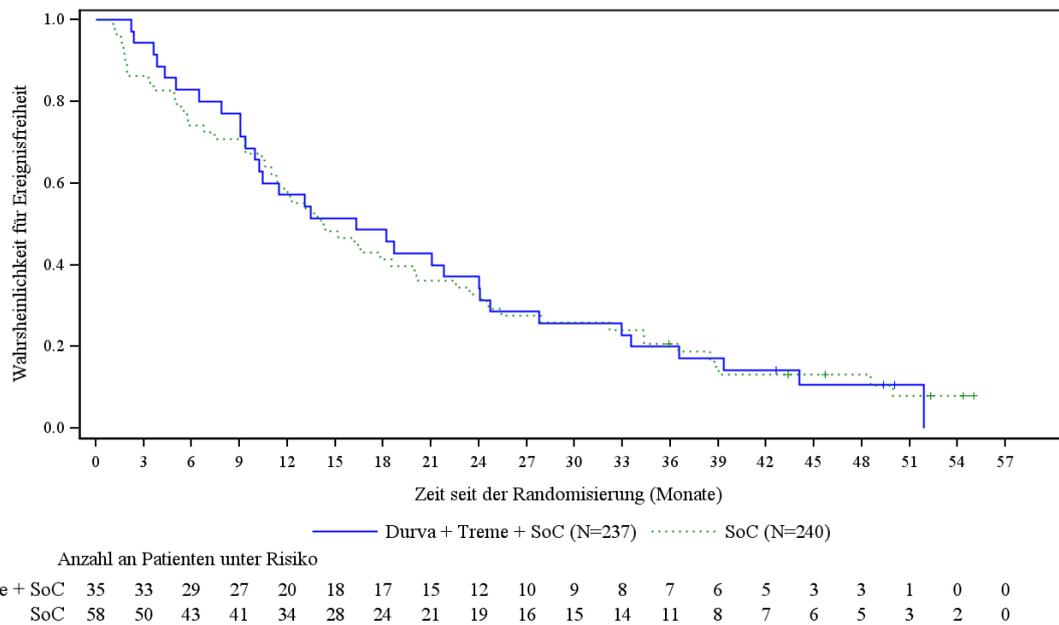


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Nichtraucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

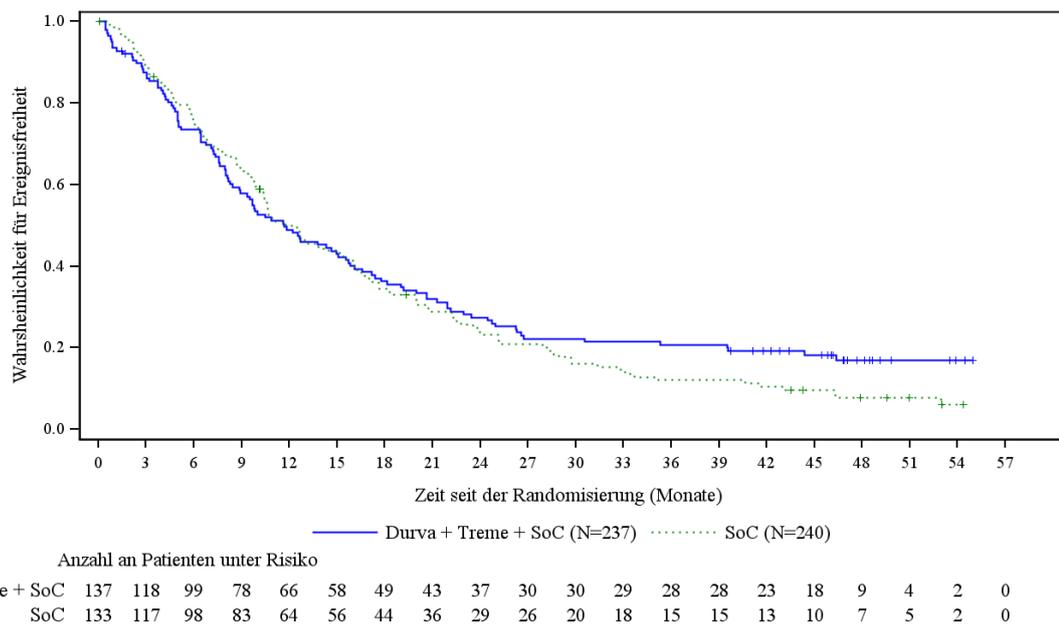


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der ehemaligen Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

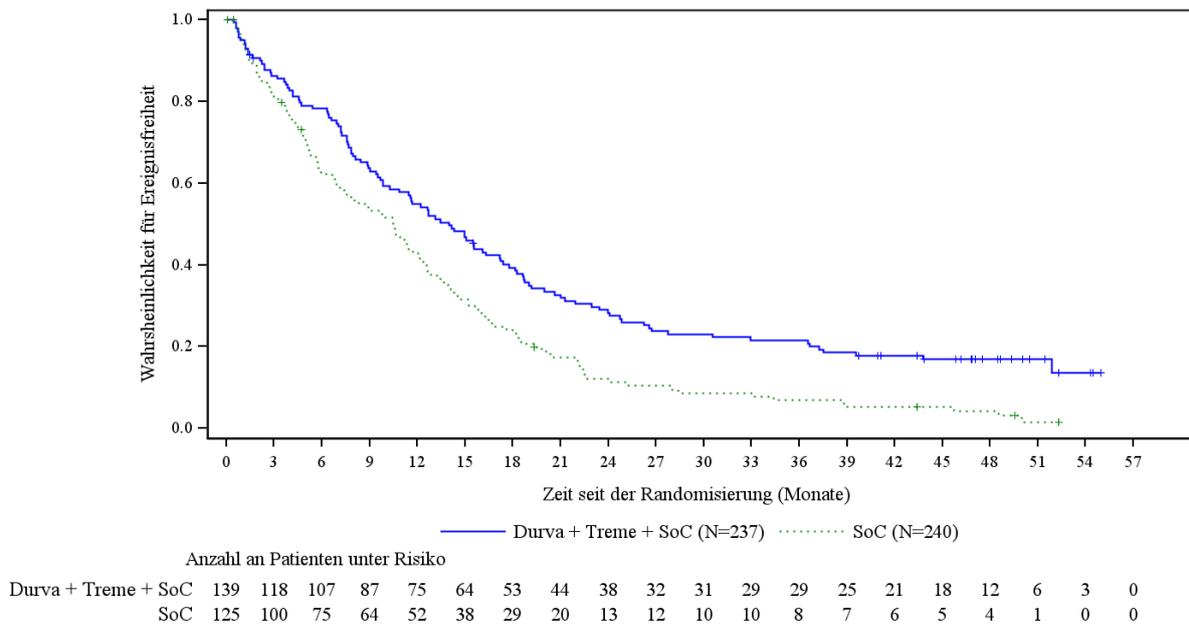


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

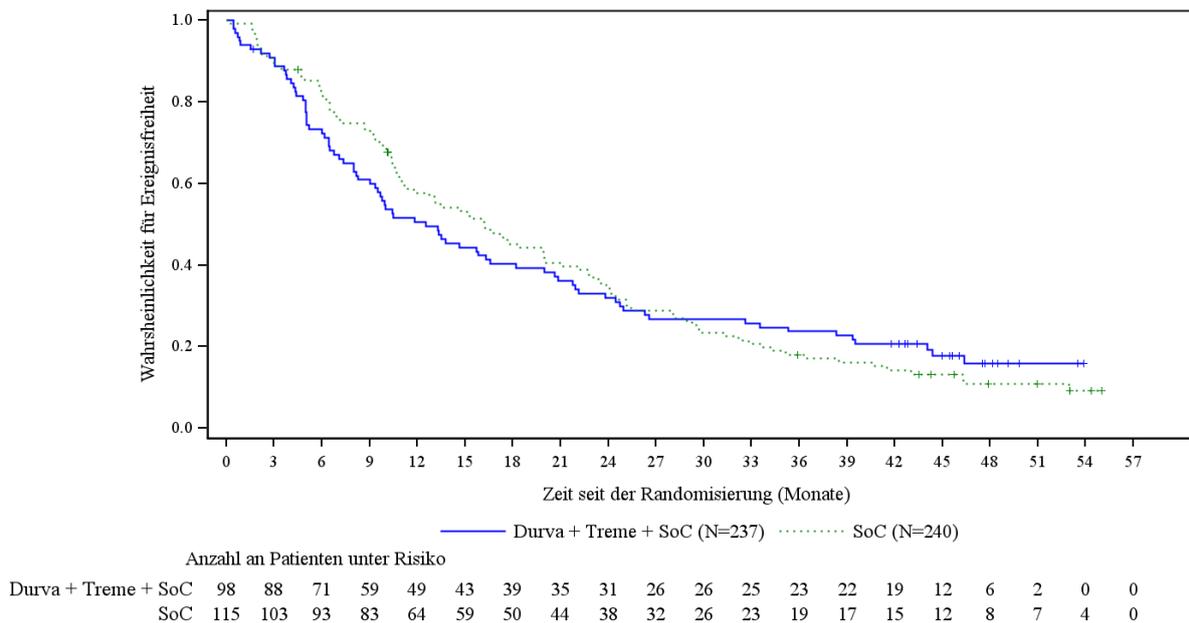


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS und PFS2) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumoransprechen – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Hinsichtlich des Tumoransprechens (ORR) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.4 Morbidität: Symptomatik und Gesundheitszustand – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen							
Übelkeit und Erbrechen							
PD-L1-Status (p=0,0446)							
<1%	125	51 (40,8)	9,2 [4,2; NB]	130	59 (45,4)	3,7 [2,1; NB]	0,77 [0,53; 1,13]; 0,2189
≥1%	112	69 (61,6)	2,5 [1,5; 3,7]	110	53 (48,2)	3,8 [2,0; 32,6]	1,32 [0,92; 1,89]; 0,1388
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome							
Diarrhö							
Geschlecht (p=0,0329)							
Männlich	195	64 (32,8)	25,9 [10,4; NB]	179	50 (27,9)	NB [7,6; NB]	1,02 [0,70; 1,48]; 0,9788
Weiblich	42	22 (52,4)	5,7 [2,1; 16,0]	61	15 (24,6)	NB [17,5; NB]	2,31 [1,21; 4,55]; 0,0103

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt: 12. März 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Status. Für Diarrhö zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Patient:innen mit Merkmal PD-L1-Status <1% ergab sich für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,77 [0,53; 1,13]; p=0,2189). Bei Patient:innen mit Merkmal ≥1% zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,32 [0,92; 1,89]; p=0,1388).

Für die Subgruppe der Männer ergab sich für das Einzelsymptom Diarrhö im EORTC QLQ-C30 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,02 [0,70; 1,48]; p=0,9788). In der Subgruppe der Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (HR [95%-KI]: 2,31 [1,21; 4,55]; p=0,0103).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 47 bis Abbildung 50 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

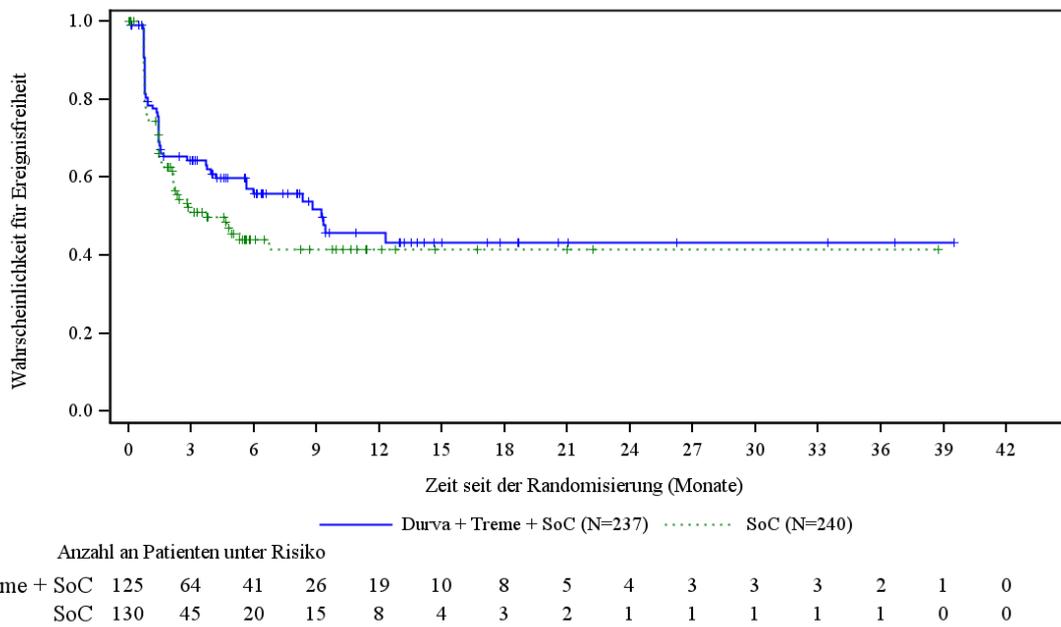


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen mit PD-L1-Status <1% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

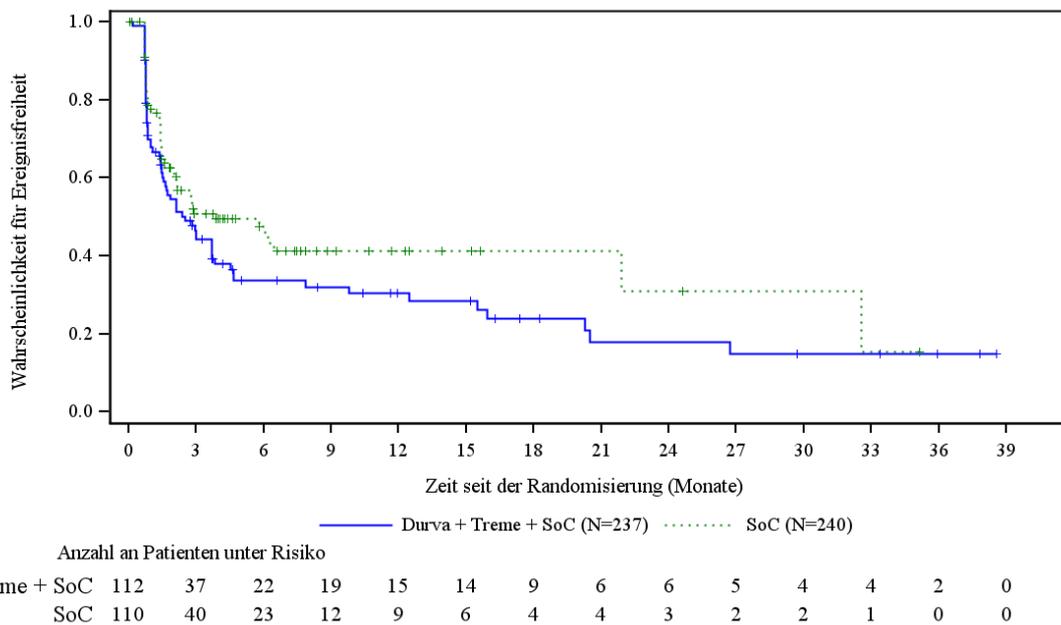


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen mit PD-L1-Status ≥1% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

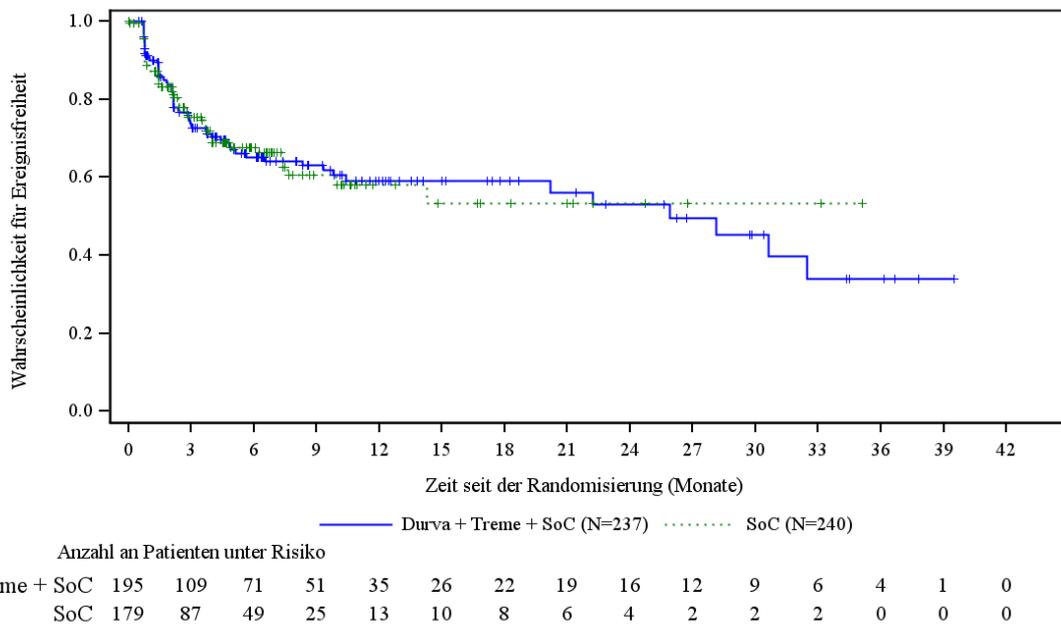


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der männlichen Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

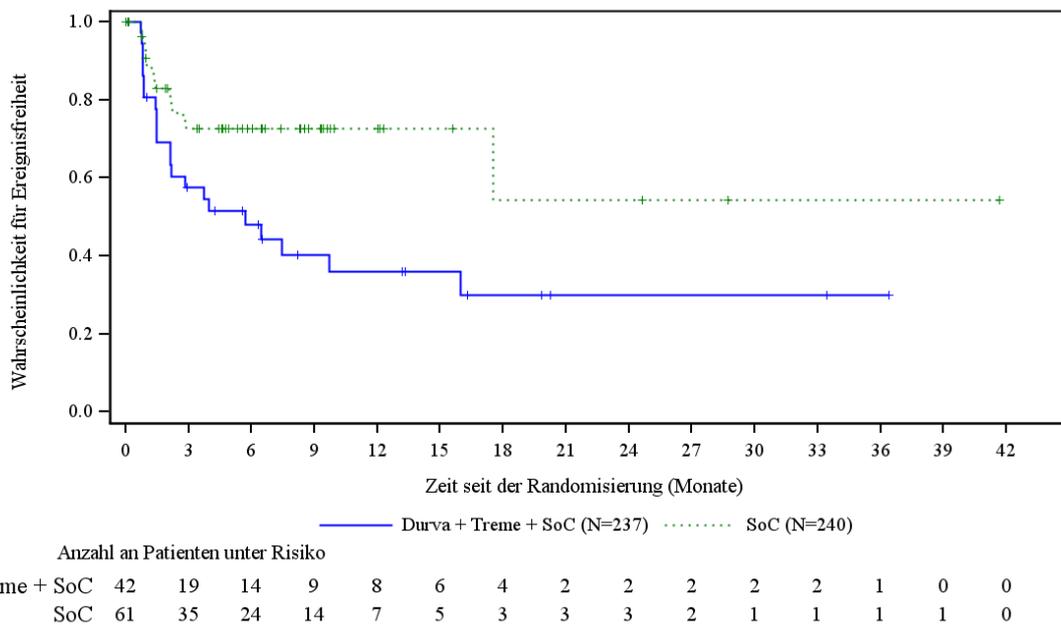


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der weiblichen Patientinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 (Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-LC13							
Schmerzen an anderen Stellen des Körpers							
Raucherstatus (p=0,0182)							
Raucher:innen	65	20 (30,8)	20,5 [5,6; NB]	49	20 (40,8)	4,6 [2,2; 10,3]	0,45 [0,24; 0,84]; 0,0164
Nicht-raucher:innen	35	21 (60,0)	6,5 [2,2; 19,8]	58	22 (37,9)	9,3 [5,6; 27,7]	1,39 [0,76; 2,53]; 0,4284
ehemalige Raucher:innen	137	62 (45,3)	6,8 [3,8; 9,5]	133	56 (42,1)	9,0 [5,6; 16,3]	1,13 [0,79; 1,63]; 0,4330
Husten							
Hirnmetastasen (p=0,0262)							
Ja	23	4 (17,4)	NB [4,5; NB]	34	15 (44,1)	6,3 [1,4; NB]	0,34 [0,10; 0,93]; 0,0557
Nein	214	87 (40,7)	9,2 [6,6; 28,8]	206	67 (32,5)	20,1 [11,0; NB]	1,24 [0,90; 1,71]; 0,1882
Alopezie							
Krankheitsschwere (p=0,0406)							
Stadium IVA	123	67 (54,5)	3,6 [2,1; 6,7]	120	47 (39,2)	9,8 [4,7; 23,0]	1,52 [1,05; 2,22]; 0,0298
Stadium IVB	112	45 (40,2)	8,6 [3,7; NB]	120	55 (45,8)	5,0 [2,8; 9,1]	0,86 [0,58; 1,28]; 0,4507
Datenschnitt: 12. März 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 zeigten sich für das Symptom Schmerzen an anderen Stellen des Körpers eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus. Für das Symptom Husten zeigte sich

eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen und für das Symptom Alopezie zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere.

Für Raucher:innen ergab sich bezüglich des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,45 [0,24; 0,84]; $p=0,0164$). Für Nichtraucher:innen bzw. für ehemalige Raucher:innen zeigte sich jeweils dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,39 [0,76; 2,53]; $p=0,4284$ und HR [95%-KI]: 1,13 [0,79; 1,63]; $p=0,4330$).

Für Patient:innen sowohl mit als auch ohne Hirnmetastasen ergab sich jeweils für das Symptom Husten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,34 [0,10; 0,93]; $p=0,0557$ und HR [95%-KI]: 1,24 [0,90; 1,71]; $p=0,1882$).

Für Patient:innen im Stadium IVA ergab sich für das Symptom Alopezie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,52 [1,05; 2,22]; $p=0,0298$). Bei Patient:innen im Stadium IVB zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,86 [0,58; 1,28]; $p=0,4507$).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 51 bis Abbildung 57 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-LC13 dargestellt.

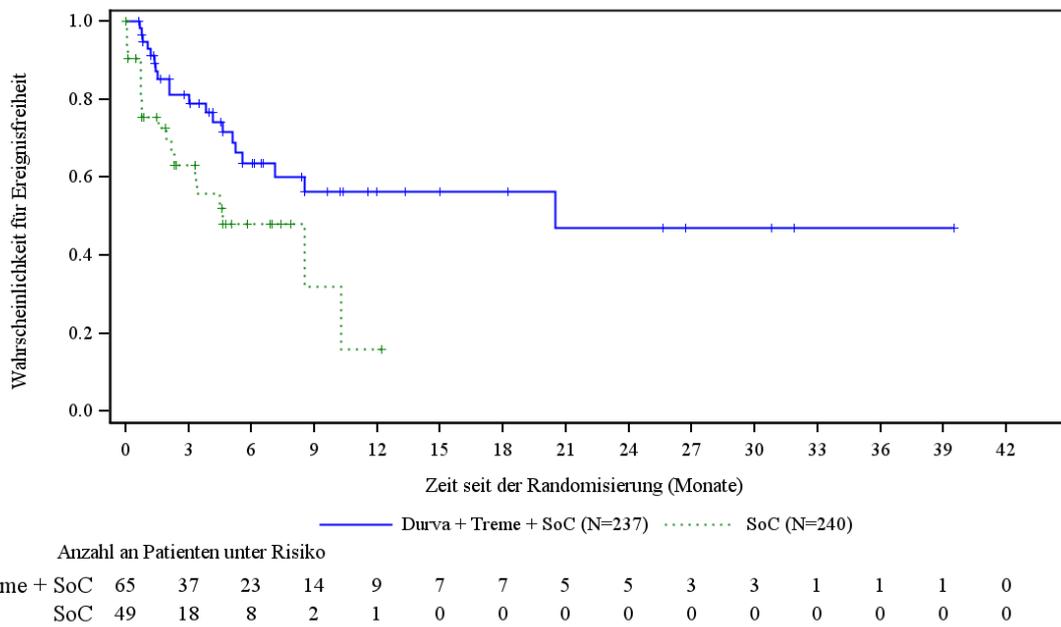


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

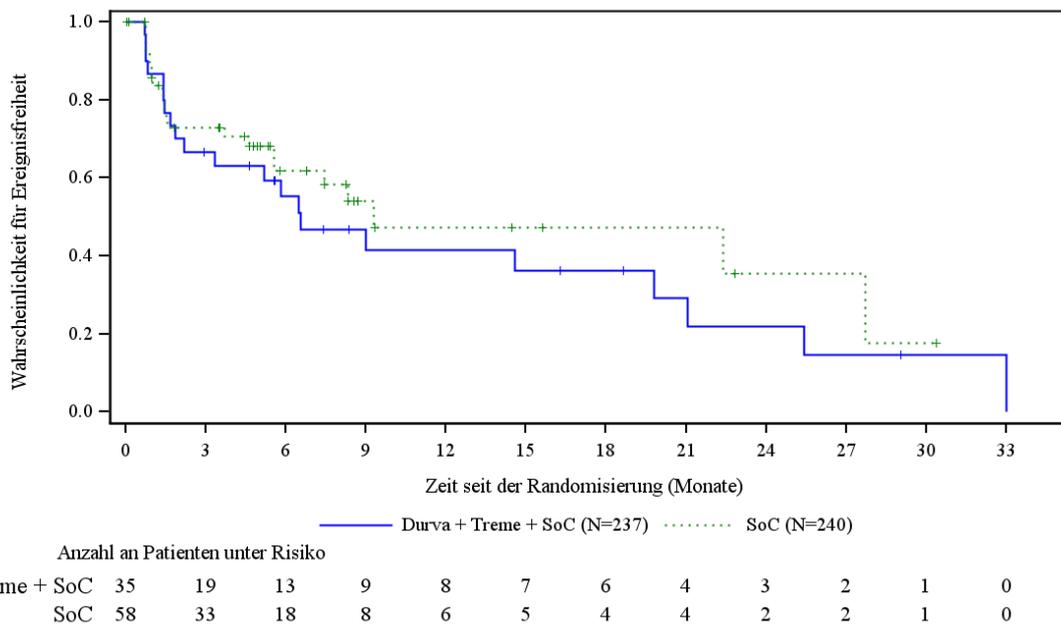


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Nichtraucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

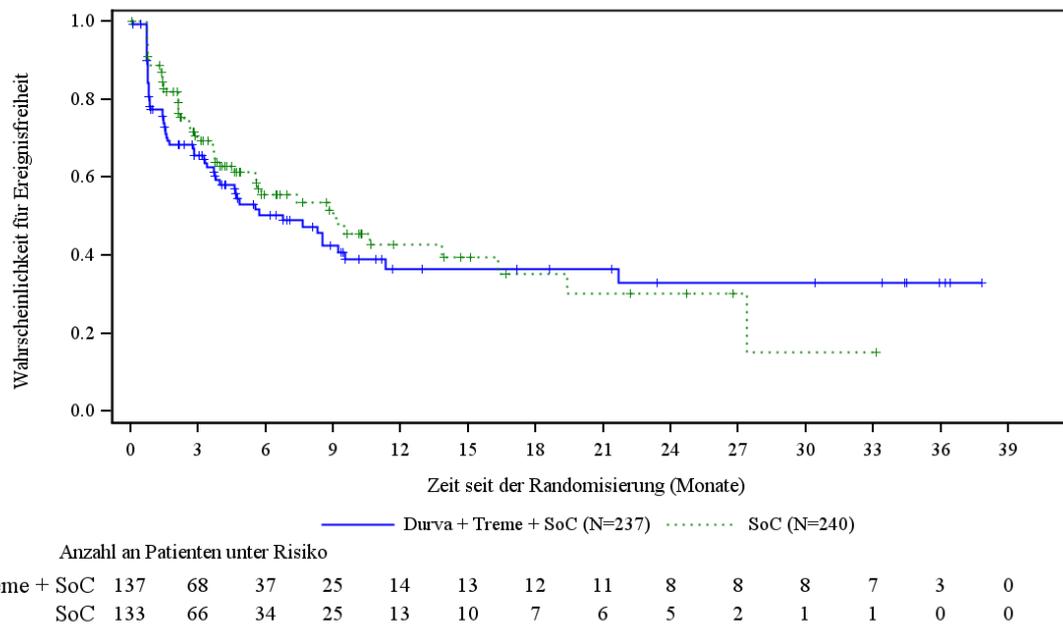


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Schmerzen an anderen Stellen des Körpers des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der ehemaligen Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

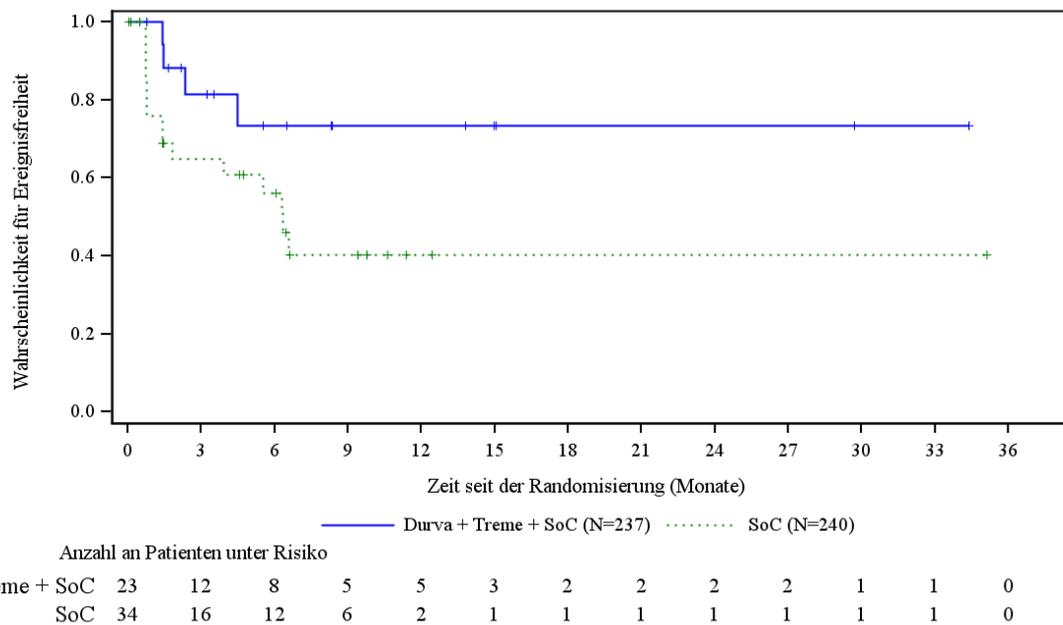


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen mit Hirnmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

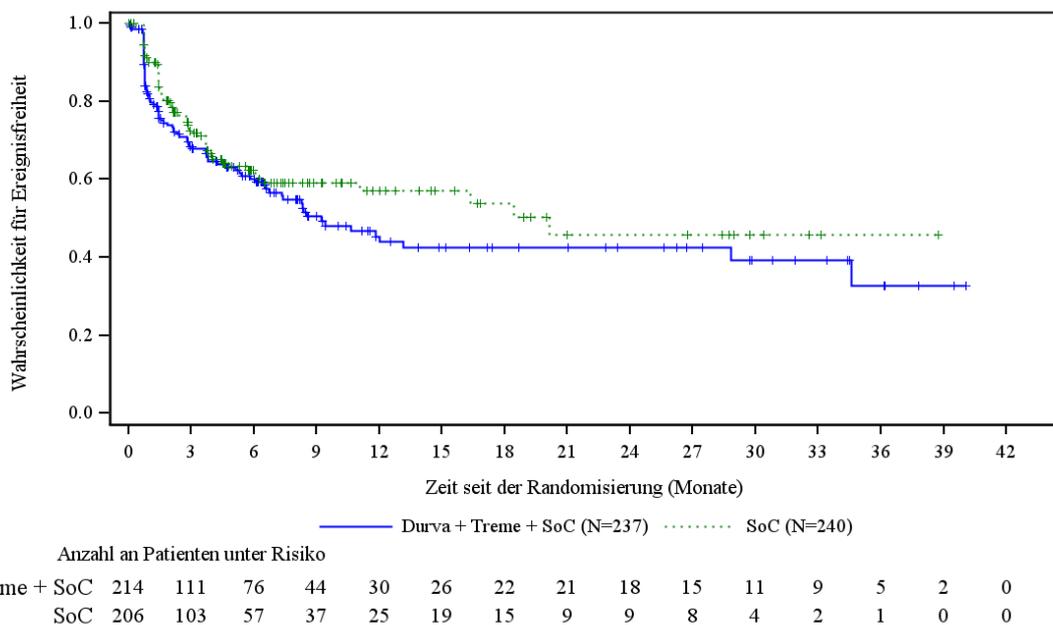


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Husten des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen ohne Hirnmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

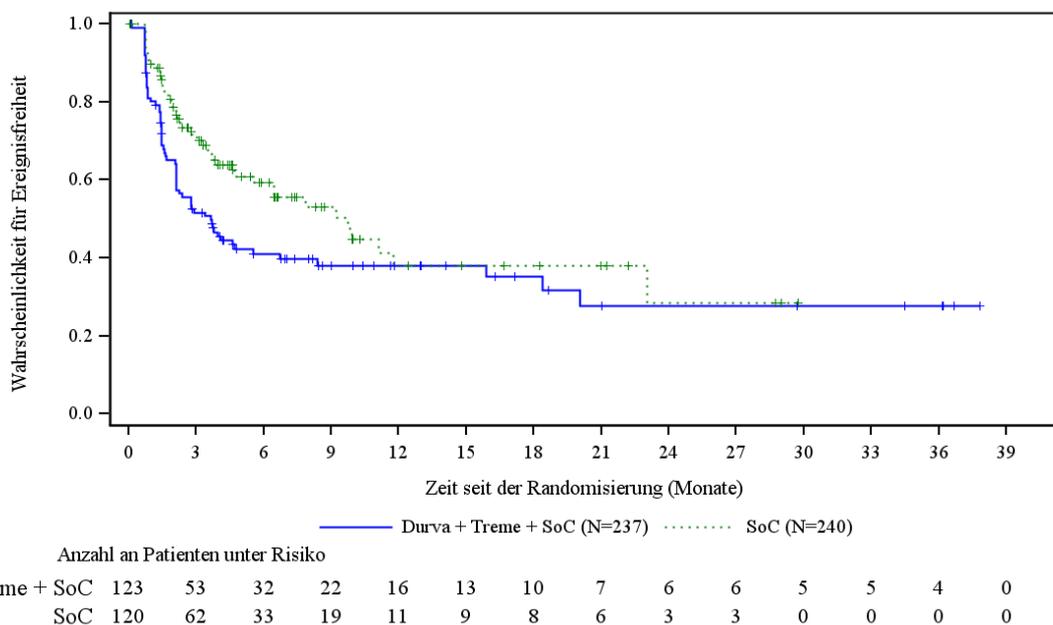


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen mit Krankheitsschwere Stadium IVA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

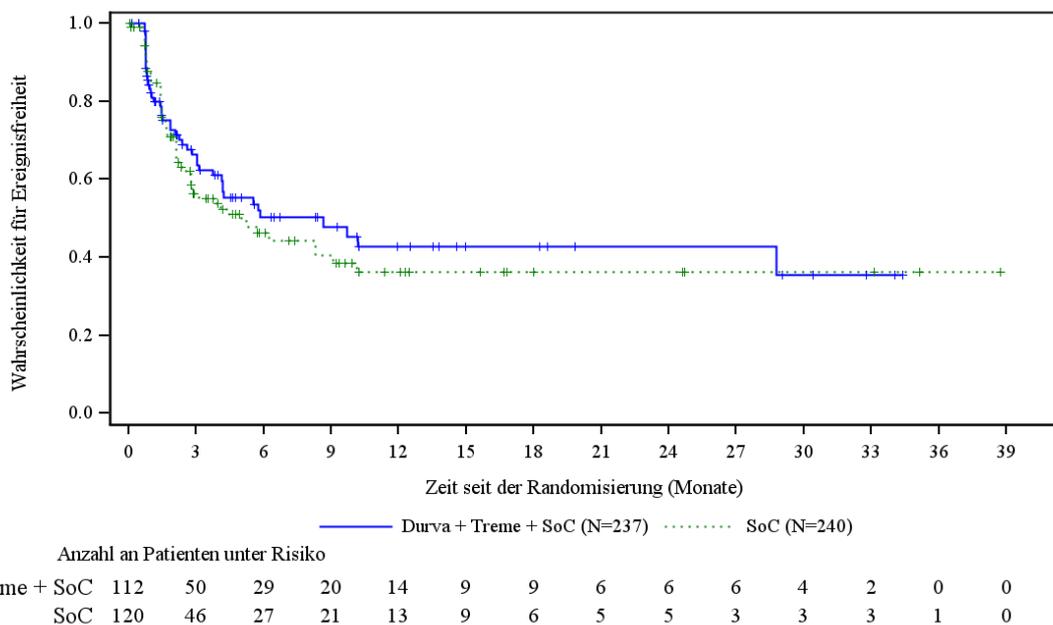


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des Symptoms Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Subgruppe der Patient:innen mit Krankheitsschwere Stadium IVB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

EQ-5D-5L VAS

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS zeigten sich keine Effektmodifikationen.

PGIC

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des PGIC (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
PGIC							
Geschlecht (p=0,0370)							
Männlich	195	15 (7,7)	NB [NB; NB]	179	21 (11,7)	NB [26,1; NB]	0,50 [0,25; 0,98]; 0,0403
Weiblich	42	5 (11,9)	NB [NB; NB]	61	2 (3,3)	NB [NB; NB]	3,32 [0,71; 23,18]; 0,1339

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Abstammung (p=0,0192)							
Asiatisch	67	9 (13,4)	NB [27,4; NB]	83	7 (8,4)	NB [26,1; NB]	1,90 [0,71; 5,34]; 0,2260
Nicht asiatisch	170	11 (6,5)	NB [NB; NB]	157	16 (10,2)	NB [NB; NB]	0,42 [0,19; 0,91]; 0,0306
Region (p=0,0178)							
Europa und Nordamerika	139	8 (5,8)	NB [NB; NB]	125	14 (11,2)	NB [14,8; NB]	0,34 [0,14; 0,81]; 0,0146
Rest der Welt	98	12 (12,2)	NB [NB; NB]	115	9 (7,8)	NB [26,1; NB]	1,52 [0,64; 3,72]; 0,3735
Datenschnitt: 12. März 2021 a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet. b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für den Gesundheitszustand anhand des PGIC zeigte sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, Abstammung und Region.

Für die Subgruppe der Männer ergab sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung im PGIC ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,50 [0,25; 0,98]; p=0,0403). Für die Subgruppe der Frauen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,32 [0,71; 23,18]; p=0,1339).

Bei Patient:innen asiatischer Herkunft zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,90 [0,71; 5,34]; p=0,2260). Allerdings zeigte sich bei Patient:innen nicht asiatischer Herkunft ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,42 [0,19; 0,91]; p=0,0306).

Bei Patient:innen aus Europa und Nordamerika zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,34 [0,14; 0,81]; p=0,0146). Dagegen zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,52 [0,64; 3,72]; p=0,3735).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 58 bis Abbildung 63 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für den Gesundheitszustand anhand des PGIC dargestellt.

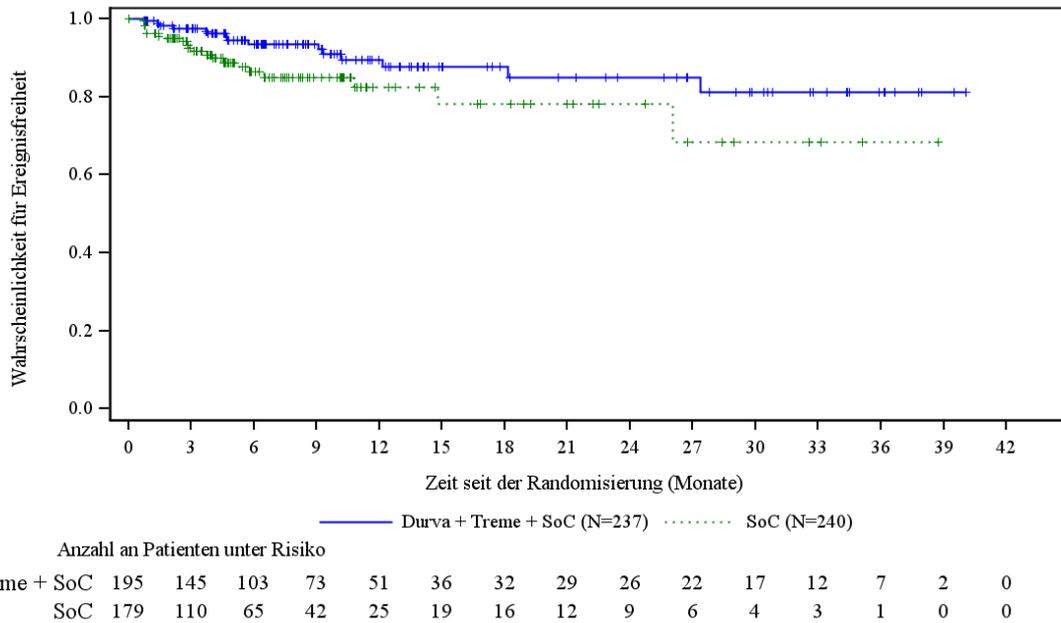


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der männlichen Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

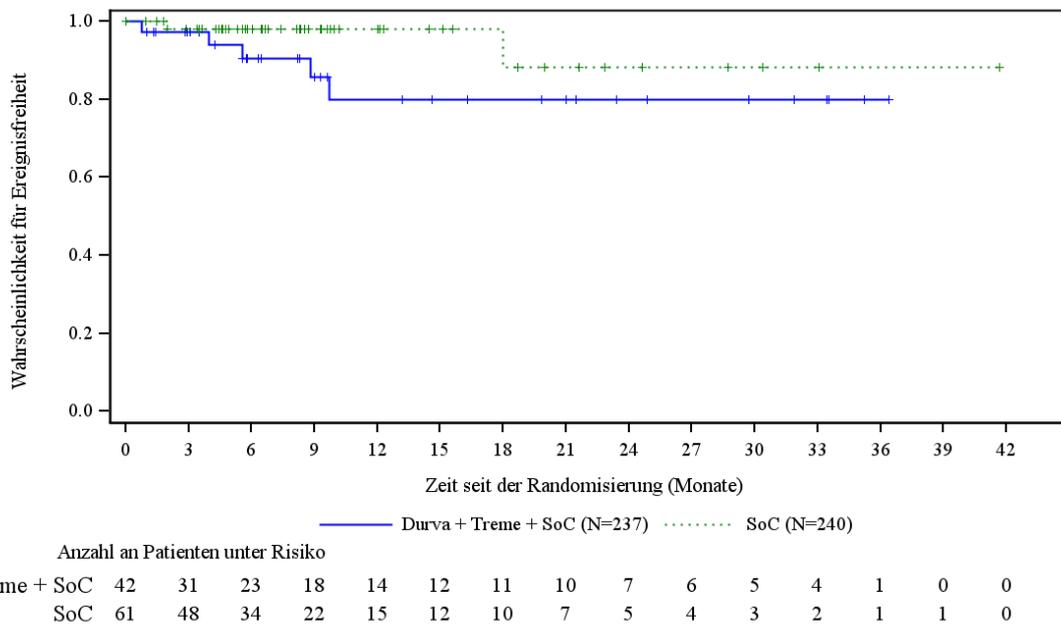


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der weiblichen Patientinnen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

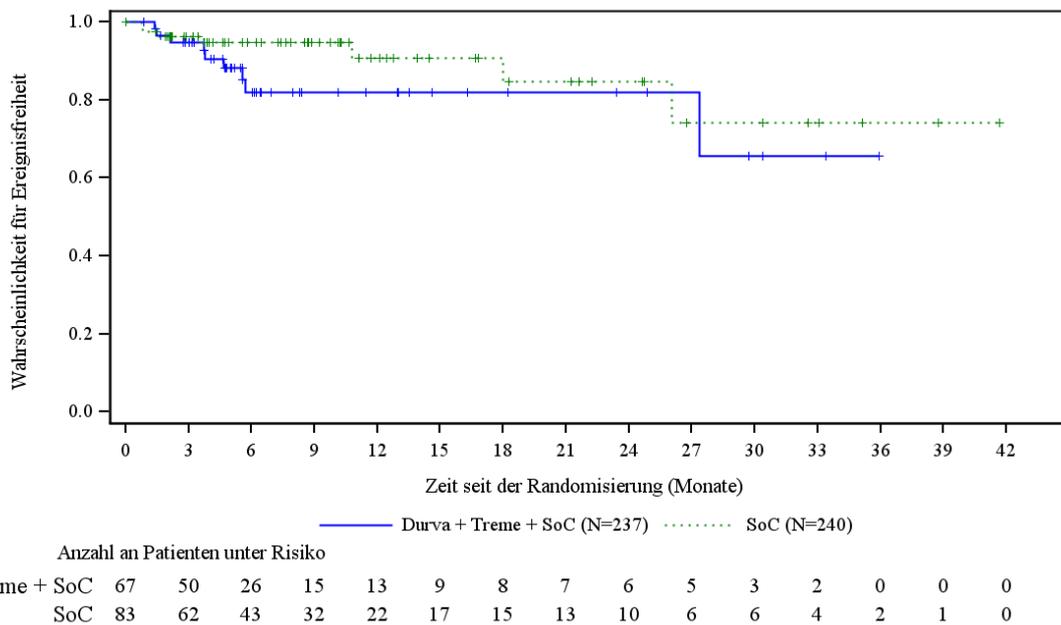


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

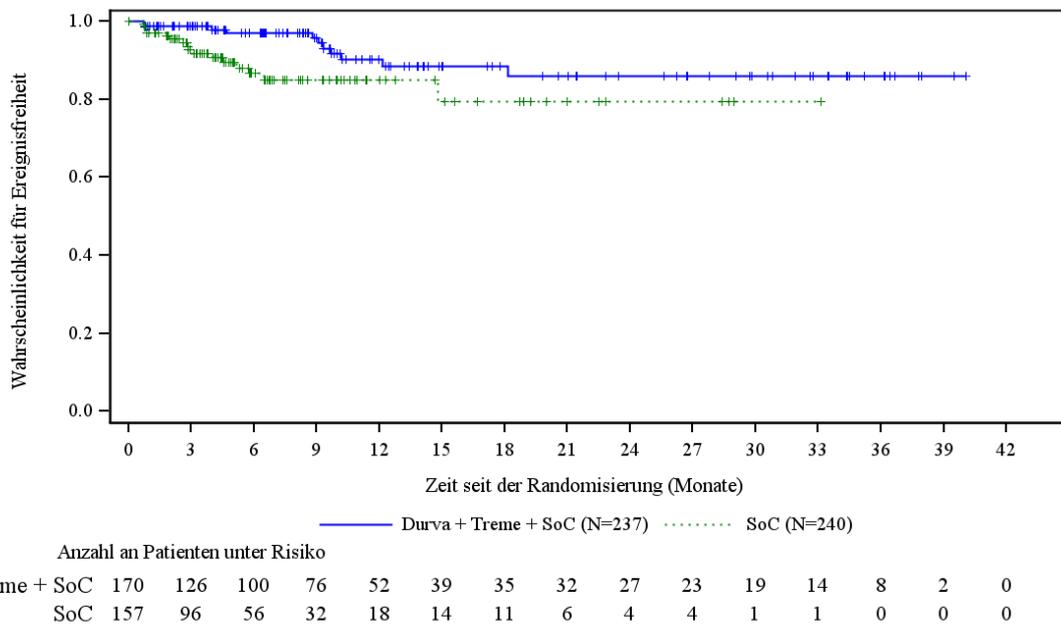


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

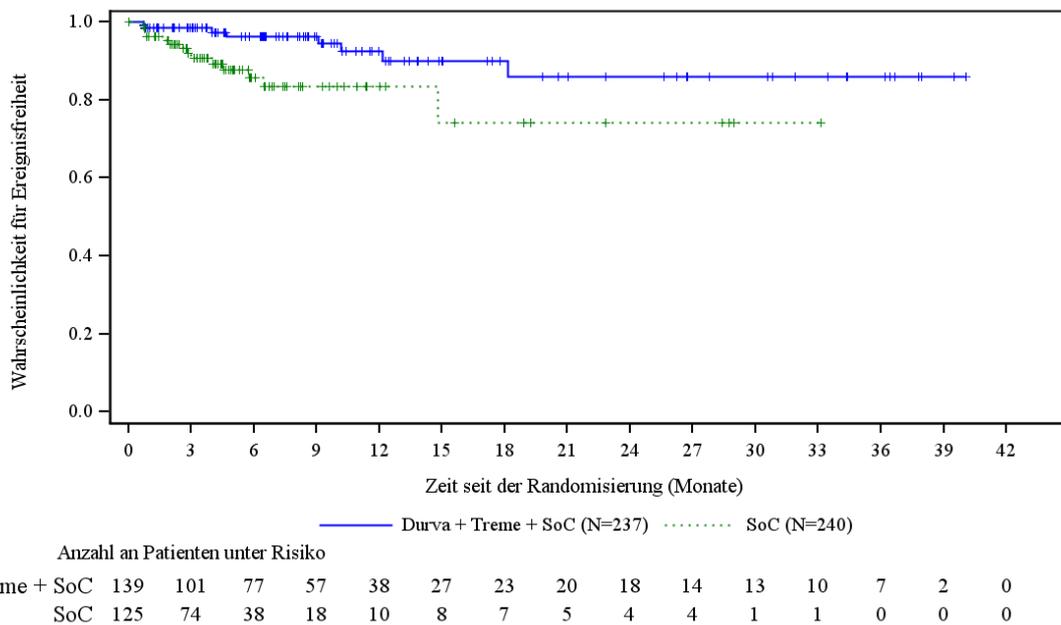


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

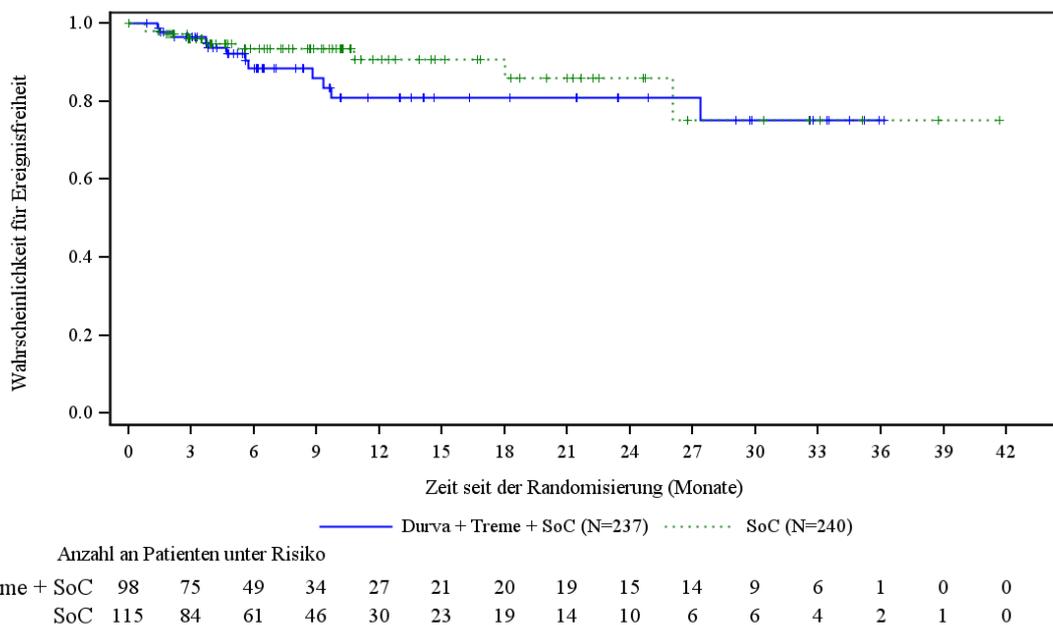


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung im PGIC der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.5 Morbidität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30 aus der RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen							
Physische Funktion							
Abstammung (p=0,0383)							
Asiatisch	67	44 (65,7)	3,0 [2,1; 4,2]	83	50 (60,2)	4,6 [2,1; 8,0]	1,41 [0,94; 2,12]; 0,0806
Nicht asiatisch	170	83 (48,8)	6,3 [4,2; 9,3]	157	72 (45,9)	3,7 [2,8; 7,9]	0,82 [0,59; 1,12]; 0,2135

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Raucherstatus (p=0,0101)							
Raucher:innen	65	26 (40,0)	9,2 [3,8; NB]	49	24 (49,0)	2,3 [1,5; 3,7]	0,46 [0,26; 0,80]; 0,0100
Nicht-raucher:innen	35	22 (62,9)	3,7 [2,1; 7,1]	58	26 (44,8)	7,5 [2,8; 18,4]	1,42 [0,80; 2,51]; 0,2040
Ehemalige Raucher:innen	137	79 (57,7)	4,2 [2,8; 6,1]	133	72 (54,1)	4,2 [2,8; 8,0]	1,08 [0,78; 1,49]; 0,6468
Datenschnitt: 12. März 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (auf der Funktionsskala physische Funktion anhand des EORTC QLQ-C30) zeigte sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung und Raucherstatus.

Weder für Patient:innen asiatischer Abstammung noch für die Patient:innen nicht asiatischer Herkunft ergab sich für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 auf der Funktionsskala physische Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,41 [0,94; 2,12]; p=0,0806 und HR [95%-KI]: 0,82 [0,59; 1,12]; p=0,2135).

Für die Subgruppe der Raucher:innen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,46 [0,26; 0,80]; p=0,0100). Für Nichtraucher:innen bzw. für ehemalige Raucher:innen zeigte sich dagegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,42 [0,80; 2,51]; p=0,2040 und HR [95%-KI]: 1,08 [0,78; 1,49]; p=0,6468).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 64 bis Abbildung 68 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

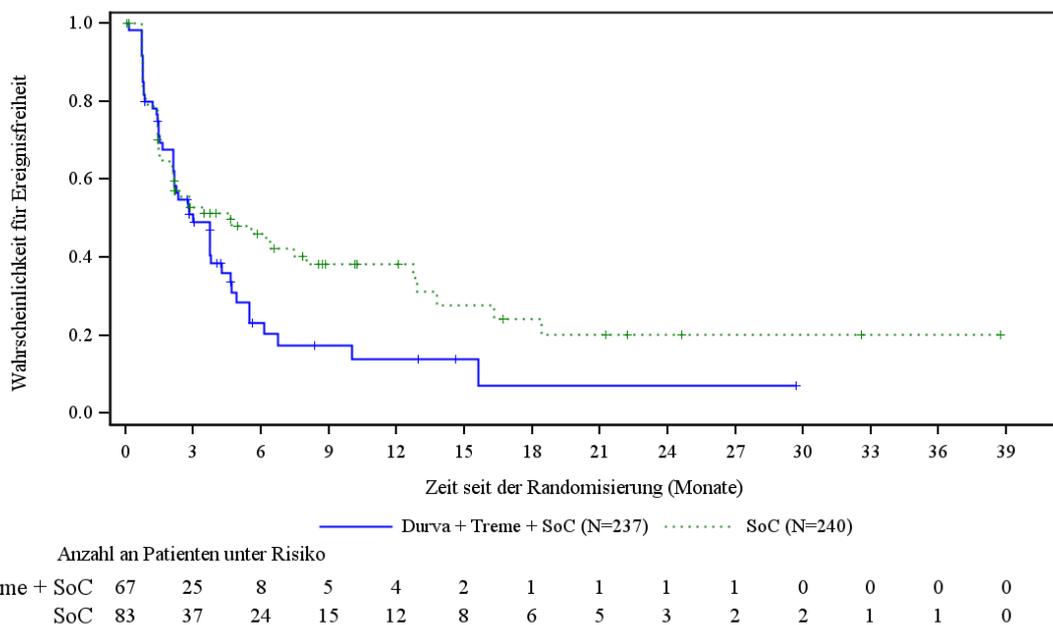


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

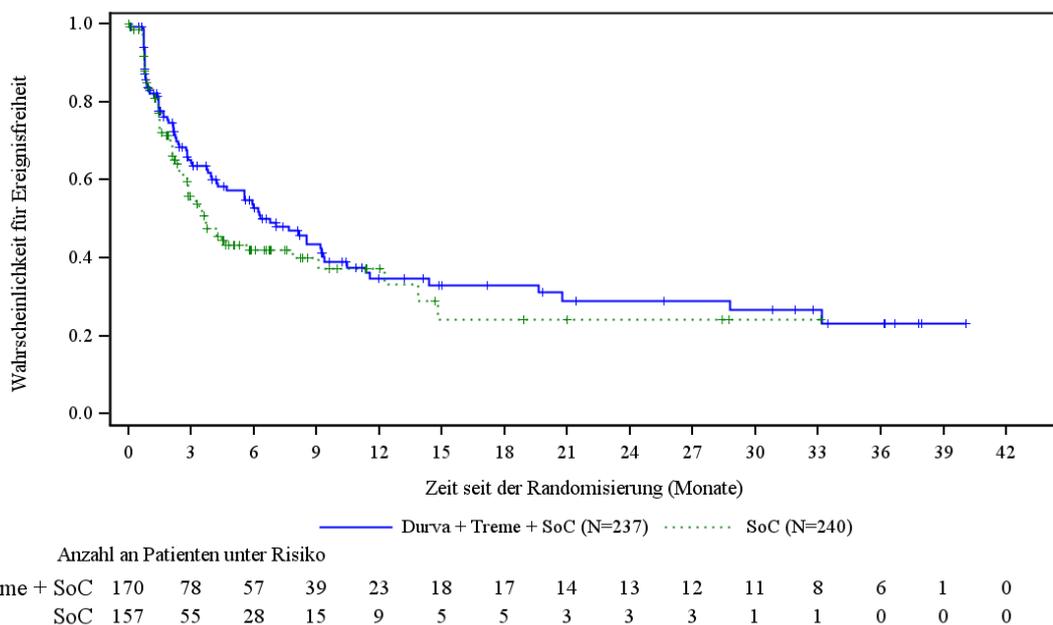


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Abstammung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

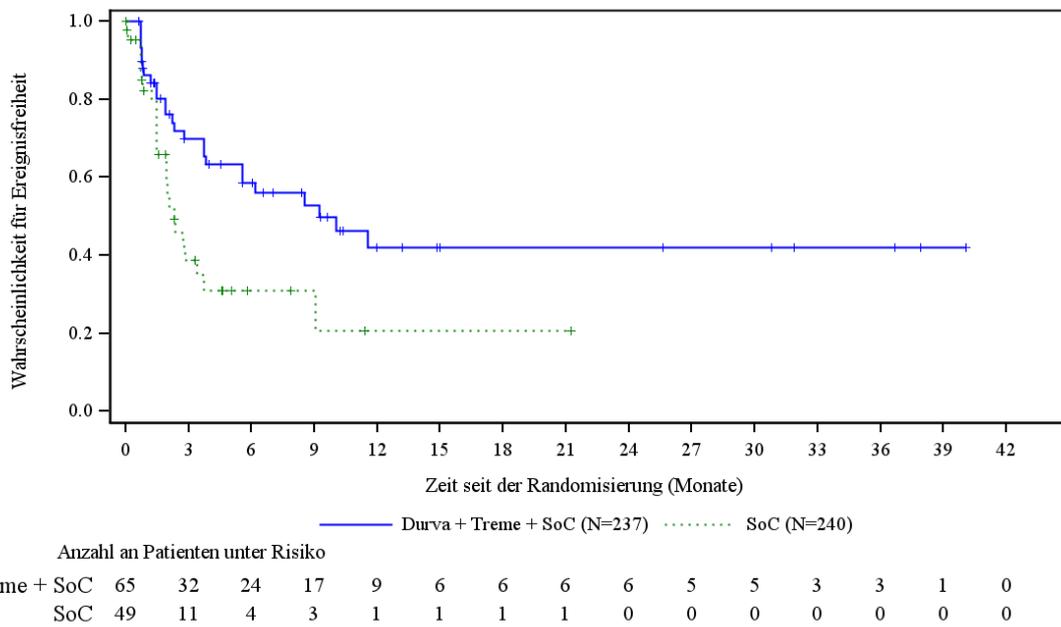


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

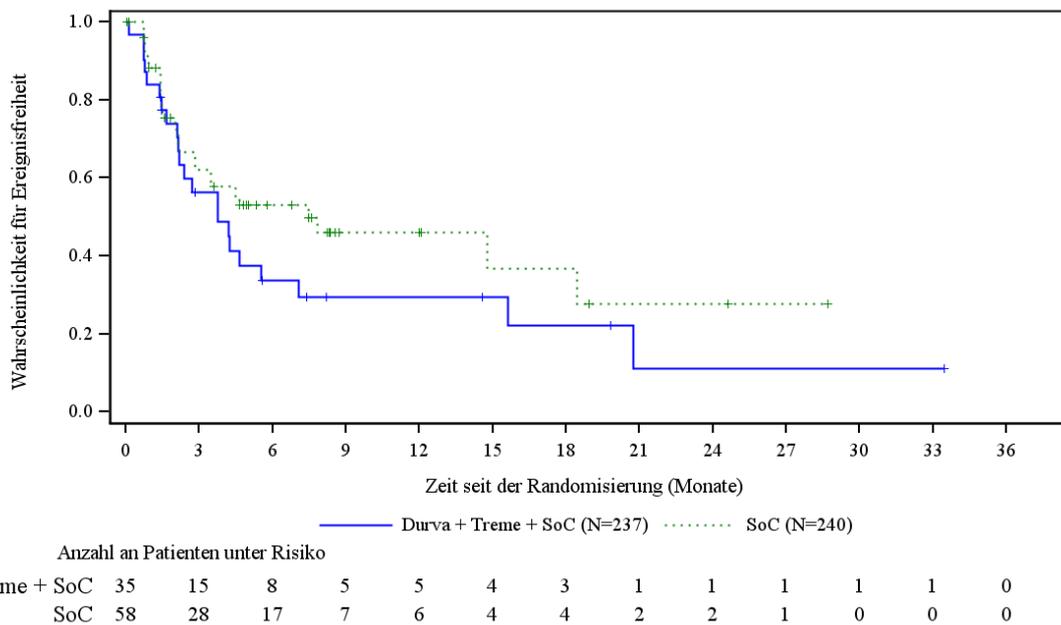


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der Nichtraucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

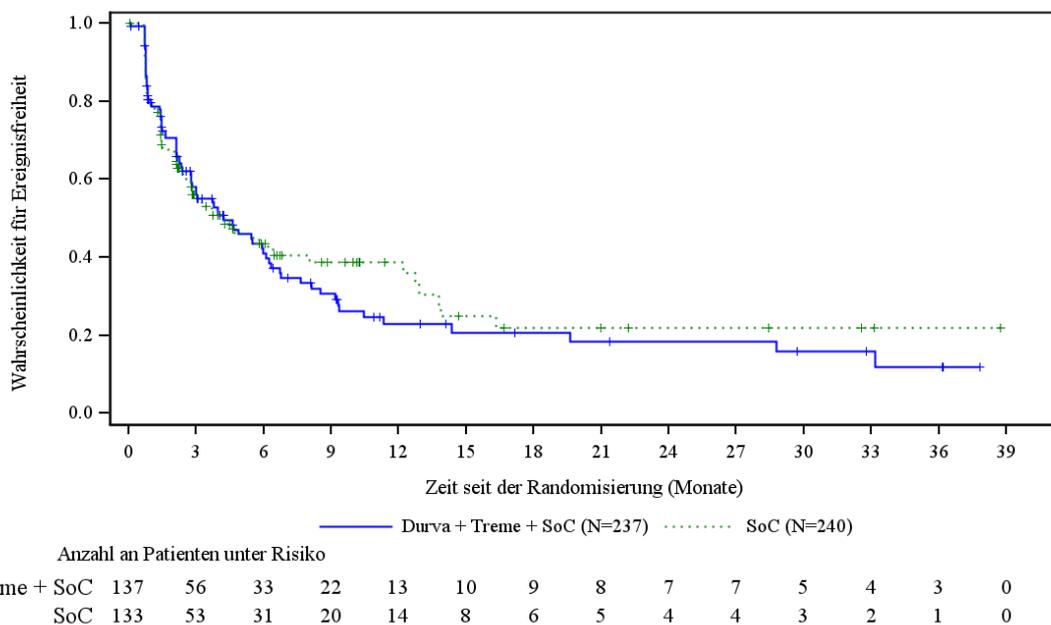


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der physischen Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe der ehemaligen Raucher:innen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 12. März 2021)
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.6 Verträglichkeit – RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

4.3.1.3.2.6.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
Hirnmetastasen (p=0,0306)							
Ja	22	7 (31,8)	12,9 [12,2; NB]	34	2 (5,9)	NB [NB; NB]	5,44 [1,31; 36,54]; 0,0465
Nein	209	37 (17,7)	NB [NB; NB]	206	33 (16,0)	NB [22,9; NB]	0,89 [0,55; 1,44]; 0,6942

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)							
Abstammung (p=0,0022)							
Asiatisch	65	53 (81,5)	1,2 [0,9; 2,0]	83	49 (59,0)	2,3 [1,4; 11,1]	1,72 [1,16; 2,54]; 0,0064
Nicht asiatisch	166	98 (59,0)	5,6 [2,5; 11,7]	157	96 (61,1)	2,3 [1,7; 3,9]	0,81 [0,61; 1,07]; 0,1239
Region (p=0,0206)							
Europa und Nordamerika	136	76 (55,9)	9,2 [2,6; 16,1]	124	73 (58,9)	2,3 [1,6; 6,8]	0,80 [0,58; 1,10]; 0,1449
Rest der Welt	95	75 (78,9)	1,6 [1,0; 2,3]	116	72 (62,1)	2,3 [1,6; 4,9]	1,37 [0,99; 1,89]; 0,0472
Geplante platinbasierte Chemotherapie (p=0,0369)							
Nab- Paclitaxel	12	9 (75,0)	1,0 [0,2; NB]	12	10 (83,3)	1,0 [0,0; 2,8]	0,82 [0,33; 2,05]; 0,8953
Pemetrexed	139	92 (66,2)	3,0 [2,0; 6,2]	145	74 (51,0)	6,9 [2,3; 31,7]	1,27 [0,94; 1,73]; 0,1270
Gemcitabin	80	50 (62,5)	2,4 [1,1; 9,2]	83	61 (73,5)	1,3 [0,9; 2,1]	0,68 [0,46; 0,99]; 0,0556
Histologie (p=0,0084)							
Platten- epithelial	85	53 (62,4)	2,3 [1,0; 9,2]	91	67 (73,6)	1,3 [0,9; 2,1]	0,68 [0,47; 0,97]; 0,0466
Nicht- platten- epithelial	146	98 (67,1)	2,8 [1,8; 5,6]	149	78 (52,3)	6,8 [2,3; 31,7]	1,27 [0,94; 1,71]; 0,1142
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Abstammung (p=0,0316)							
Asiatisch	65	41 (63,1)	2,3 [1,4; 6,4]	83	34 (41,0)	15,0 [5,5; NB]	1,89 [1,20; 2,99]; 0,0054
Nicht asiatisch	166	58 (34,9)	35,7 [17,7; NB]	157	46 (29,3)	31,7 [17,1; NB]	0,98 [0,66; 1,45]; 0,7167
Datenschnitte: 25. Oktober 2021 (UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE [CTCAE-Grad ≥3]), 11. März 2022 (SUE)							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung. Für den Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen schwerer unerwünschter Ereignisse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Abstammung, Region, geplante Chemotherapie und Histologie.

Hinsichtlich des Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich bei den Patient:innen mit Hirnmetastasen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 5,44 [1,31; 36,54]; $p=0,0465$). Bei Patient:innen ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,89 [0,55; 1,44]; $p=0,6942$).

Hinsichtlich der Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,72 [1,16; 2,54]; $p=0,0064$). Für die Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,81 [0,61; 1,07]; $p=0,1239$).

Bei Patient:innen aus Europa und Nordamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,80 [0,58; 1,10]; $p=0,1449$). In der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt zeigte sich für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,37 [0,99; 1,89]; $p=0,0472$).

Weder für Patient:innen, für die zu Studienbeginn nab-Paclitaxel die geplante Chemotherapie darstellte, noch für die Patient:innen mit Pemetrexed oder Gemcitabin als geplante Chemotherapie ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,33; 2,05]; $p=0,8953$, HR [95%-KI]: 1,27 [0,94; 1,73]; $p=0,1270$ und HR [95%-KI]: 0,68 [0,46; 0,99]; $p=0,0556$).

Für Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom ergab sich für die Gesamtrate der schweren unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,68 [0,47; 0,97]; $p=0,0466$). Bei Patient:innen mit einem nicht-plattenepithelialen Karzinom zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,27 [0,94; 1,71]; $p=0,1142$).

Bei Patient:innen asiatischer Herkunft zeigte sich hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,89 [1,20; 2,99]; $p=0,0054$). Allerdings zeigte sich bei Patient:innen nicht asiatischer Herkunft kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,66; 1,45]; $p=0,7167$).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 69 bis Abbildung 80 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für unerwünschte Ereignisse dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen mit Hirnmetastasen wird nicht dargestellt, da in beiden Behandlungsarmen weniger als zehn Ereignisse auftraten.

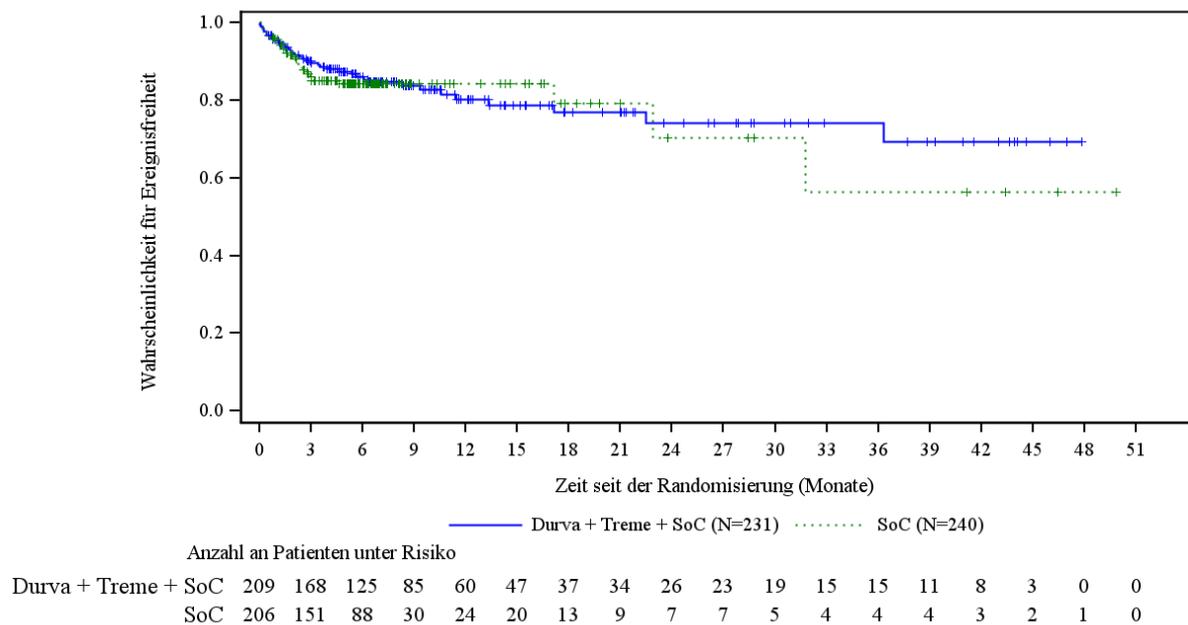


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen ohne Hirnmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

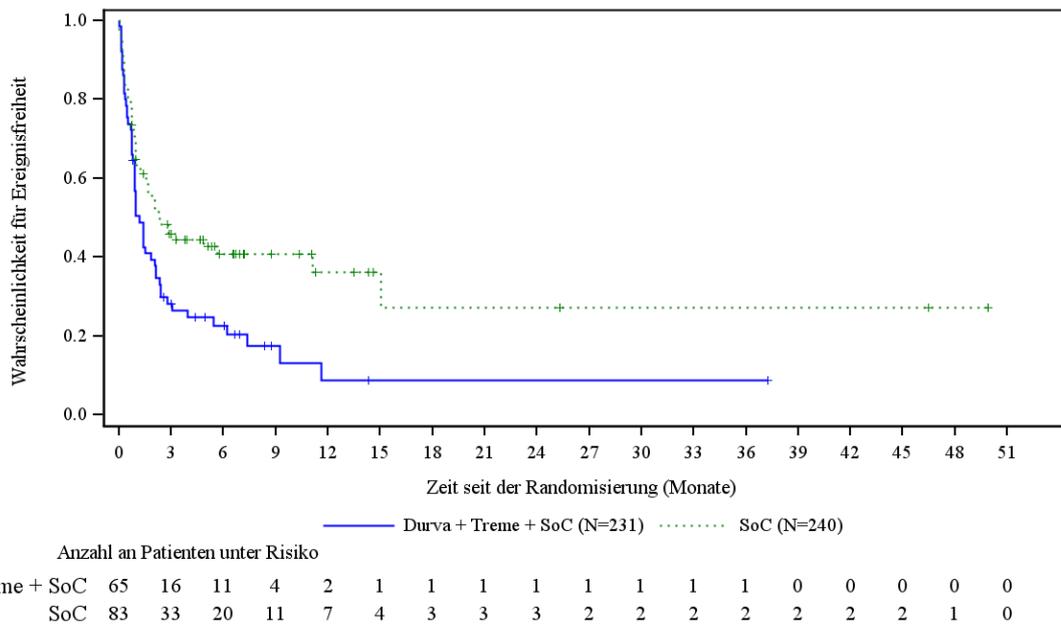


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

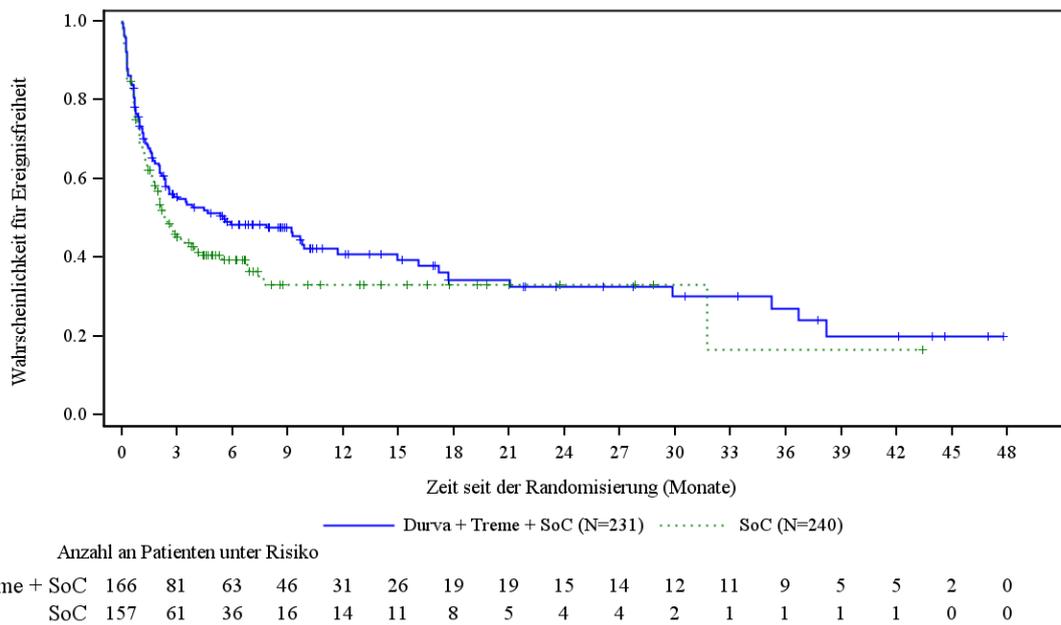


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

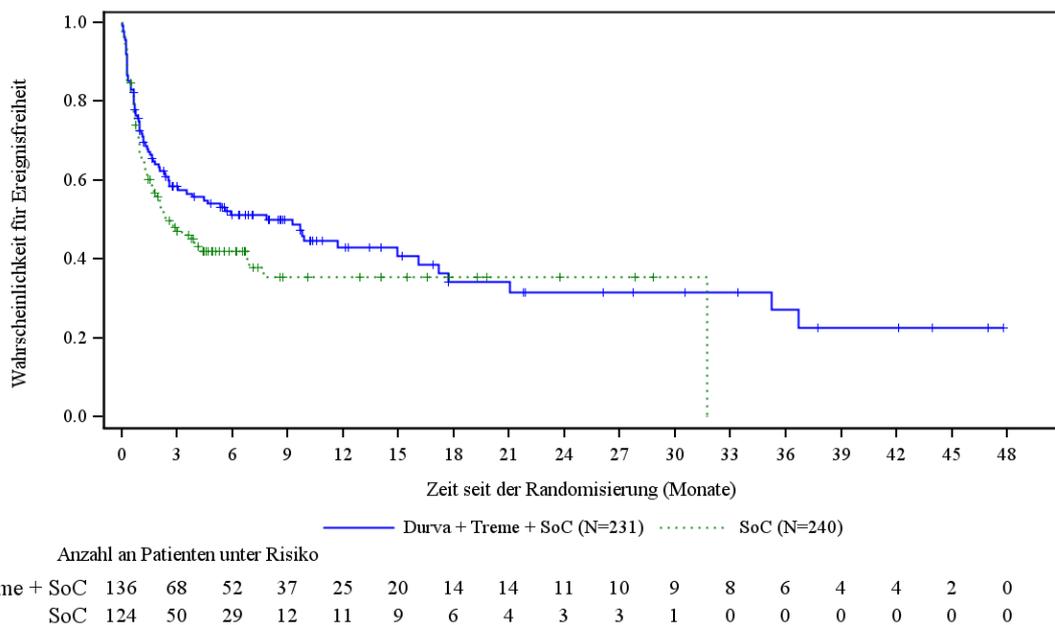


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

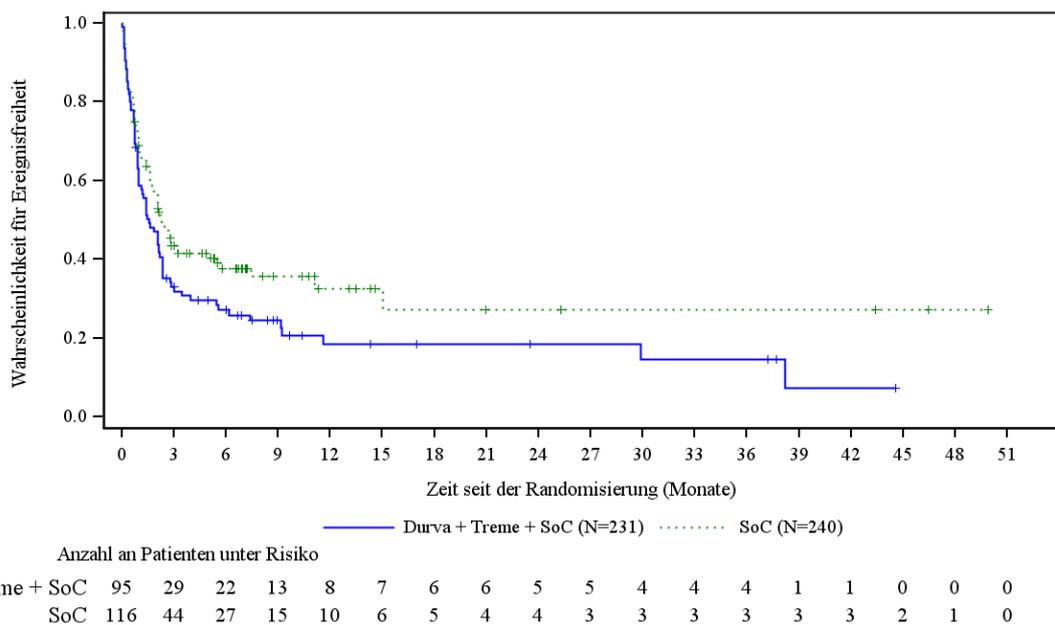


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

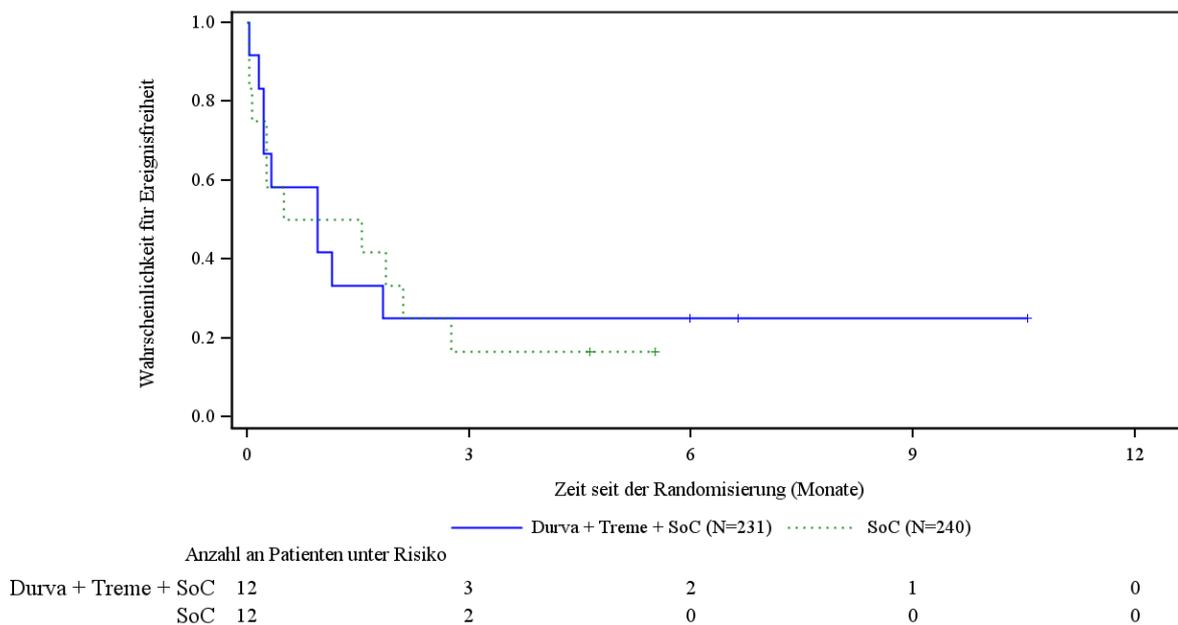


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit nab-Paclitaxel als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

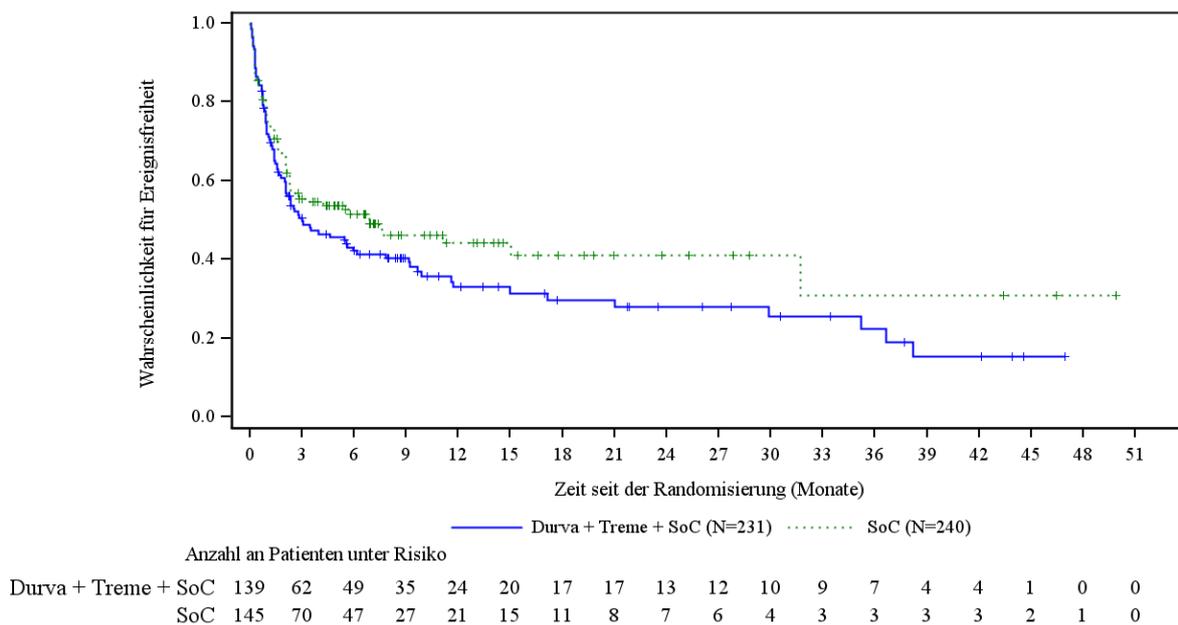


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit Pemetrexed als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

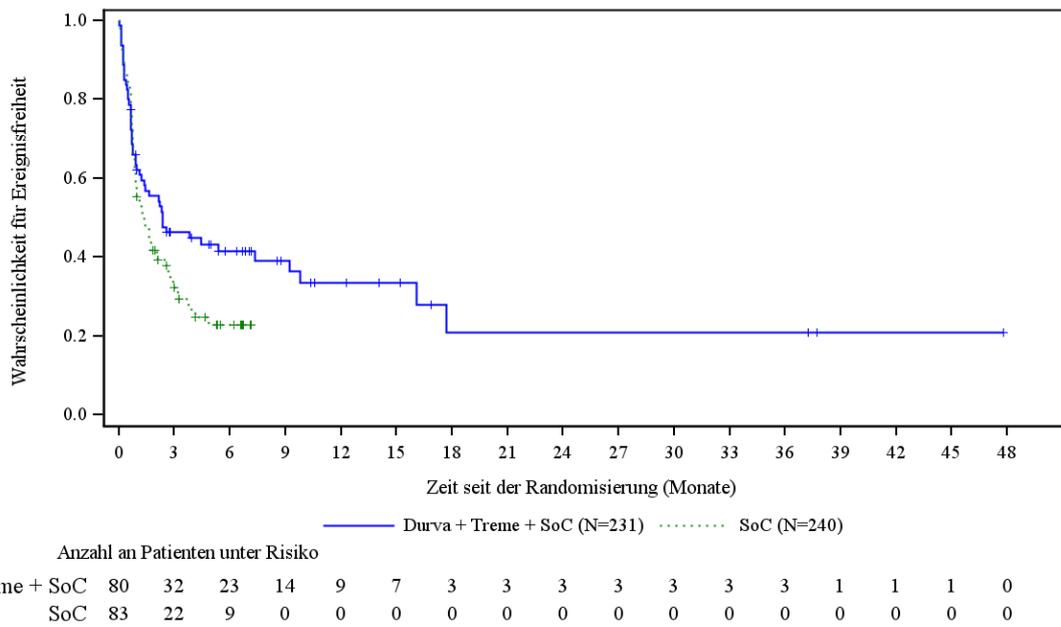


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit Gemcitabin als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

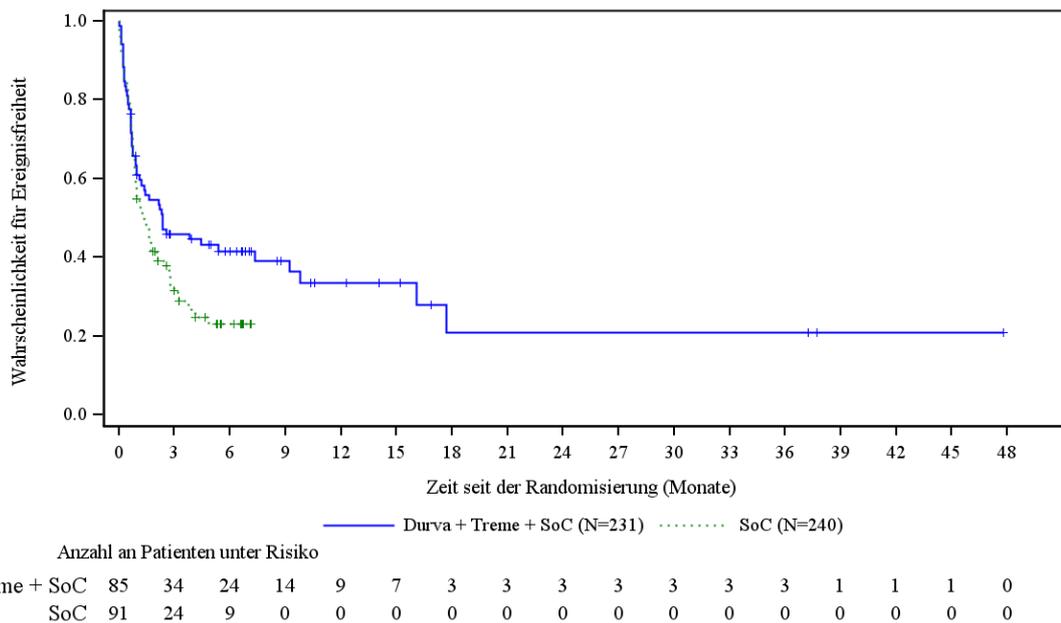


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

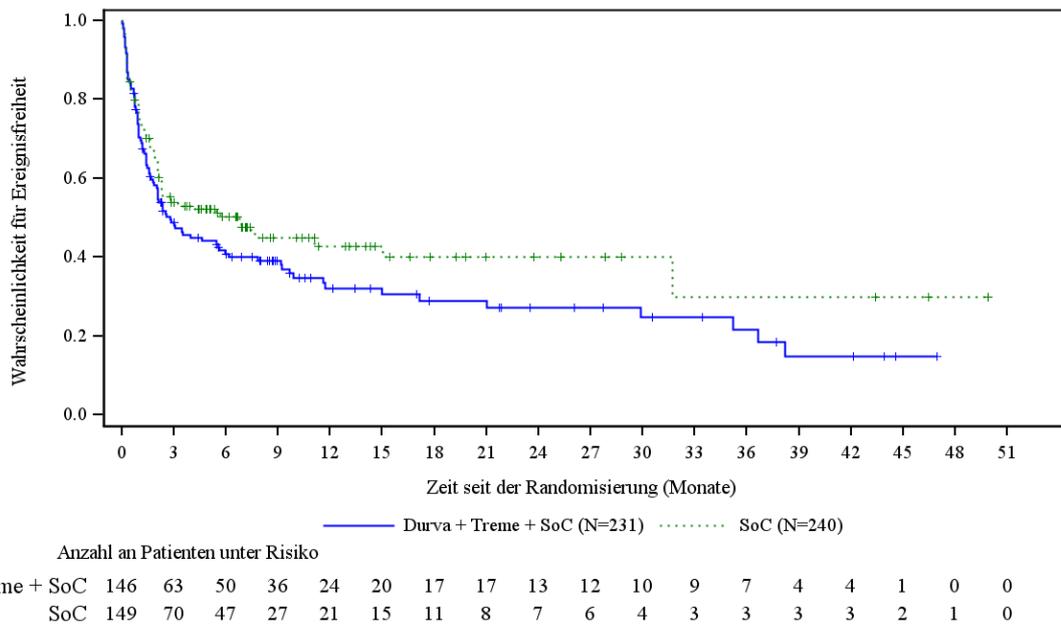


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

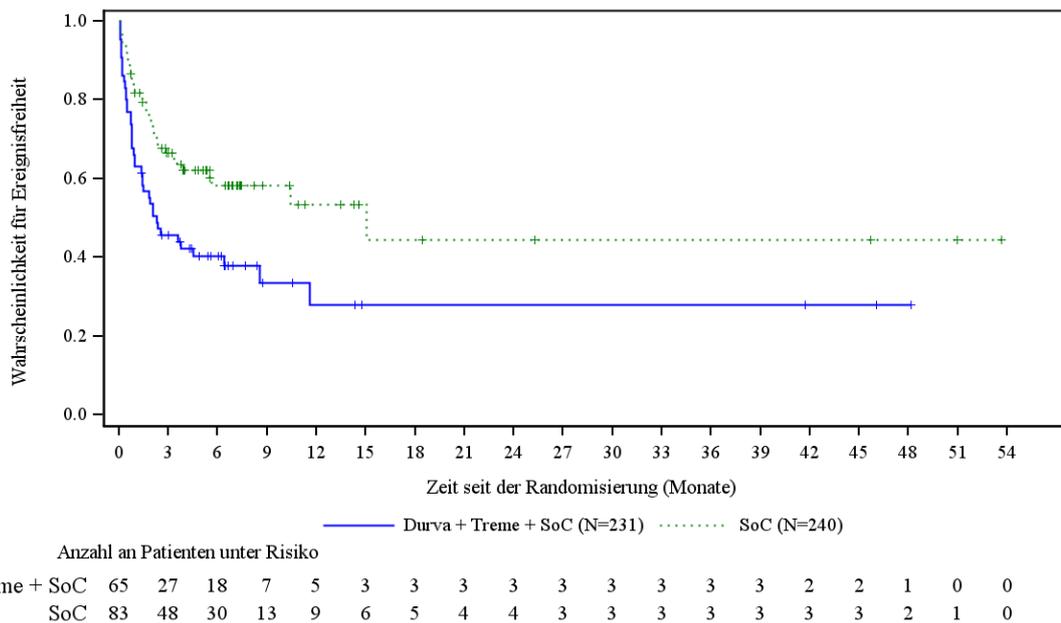


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

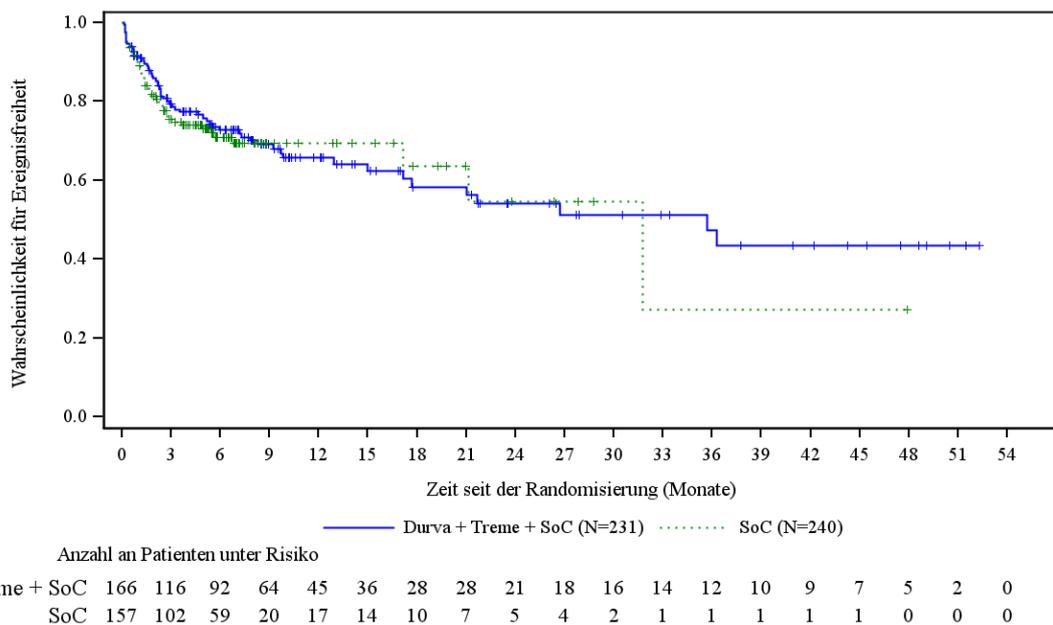


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.6.2 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>							
ECOG-PS (p=0,0376)							
Normal (0)	81	50 (61,7)	1,9 [1,0; 6,2]	79	16 (20,3)	NB [11,1; NB]	3,78 [2,20; 6,86]; <0,0001
Abnormal (≥1)	150	79 (52,7)	4,5 [2,4; 11,0]	161	51 (31,7)	24,2 [14,1; NB]	1,87 [1,32; 2,67]; 0,0004

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3)							
Region (p=0,0241)							
Europa und Nordamerika	136	3 (2,2)	NB [NB; NB]	124	3 (2,4)	NB [NB; NB]	0,82 [0,15; 4,41]; 0,8798
Rest der Welt	95	20 (21,1)	NB [NB; NB]	116	3 (2,6)	NB [NB; NB]	8,22 [2,82; 34,90]; <0,0001
Datenschnitt: 25. Oktober 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalyse für die Gesamtraten der speziellen unerwünschten Ereignisse zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS. Für die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region.

Sowohl in der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-PS 0 als auch in der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-PS ≥ 1 ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie in Bezug auf die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (HR [95%-KI]: 3,78 [2,20; 6,86]; $p < 0,0001$ und HR [95%-KI]: 1,87 [1,32; 2,67]; $p = 0,0004$).

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse zeigte sich für die Patient:innen aus Europa und Nordamerika kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,82 [0,15; 4,41]; $p = 0,8798$). Allerdings ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie bei den Patient:innen aus dem Rest der Welt (HR [95%-KI]: 8,22 [2,82; 34,90]; $p < 0,0001$).

Keiner der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 81 bis Abbildung 83 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus Europa und Nordamerika wird nicht dargestellt, da in beiden Behandlungsarmen weniger als zehn Ereignisse auftraten.

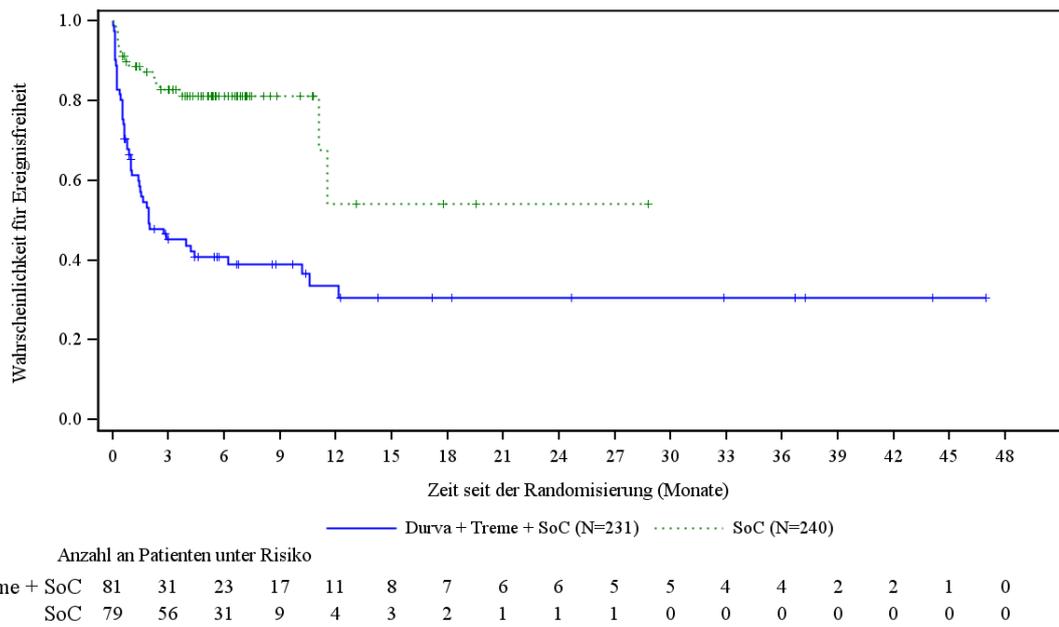


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Subgruppe der Patient:innen mit normalem (0) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

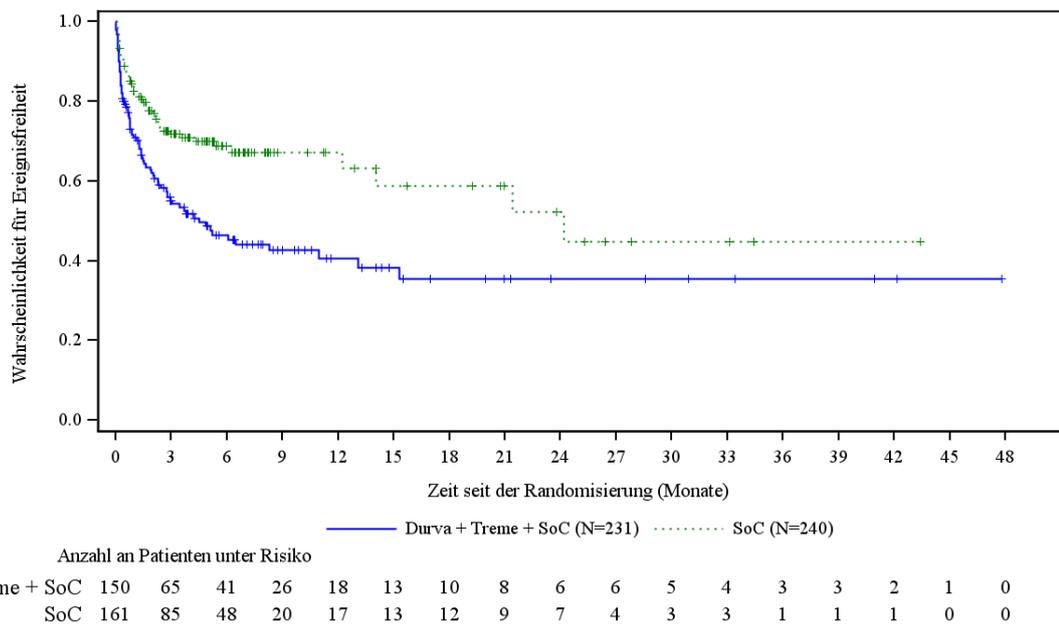


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse der Subgruppe der Patient:innen mit abnormalem (≥1) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

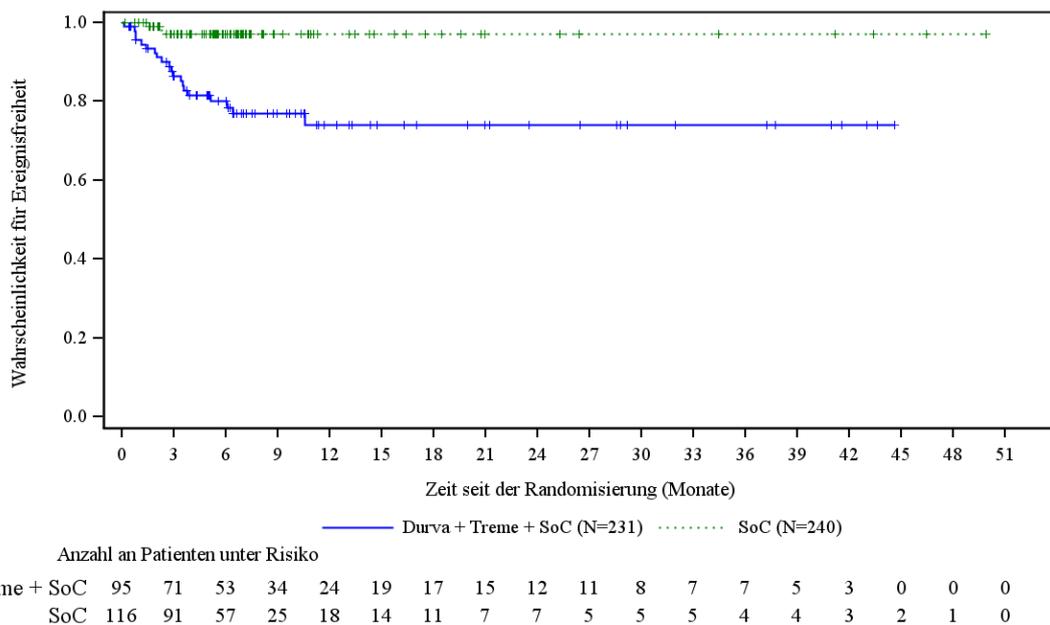


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.6.3 Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression)

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC: Gefäßerkrankungen							
Alter (p=0,0100)							
<65 Jahre	127	16 (12,6)	NB [NB; NB]	125	14 (11,2)	NB [NB; NB]	0,91 [0,44; 1,91]; 0,8678
≥ 65 Jahre	104	22 (21,2)	NB [23,4; NB]	115	5 (4,3)	NB [29,8; NB]	4,47 [1,83; 13,37]; 0,0011

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

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
PT: Fieber							
Abstammung (p=0,0087)							
Asiatisch	65	22 (33,8)	NB [5,8; NB]	83	5 (6,0)	NB [NB; NB]	6,61 [2,71; 19,74]; <0,0001
Nicht asiatisch	166	19 (11,4)	NB [NB; NB]	157	12 (7,6)	NB [NB; NB]	1,30 [0,64; 2,77]; 0,4622
ECOG-PS (p=0,0002)							
Normal (0)	81	7 (8,6)	NB [NB; NB]	79	11 (13,9)	NB [NB; NB]	0,53 [0,19; 1,34]; 0,1900
Abnormal (≥1)	150	34 (22,7)	NB [NB; NB]	161	6 (3,7)	NB [NB; NB]	6,20 [2,80; 16,43]; <0,0001
Region (p=0,0151)							
Europa und Nordamerika	136	14 (10,3)	NB [NB; NB]	124	10 (8,1)	NB [NB; NB]	1,15 [0,51; 2,67]; 0,7364
Rest der Welt	95	27 (28,4)	NB [21,7; NB]	116	7 (6,0)	NB [NB; NB]	4,86 [2,23; 12,13]; <0,0001
PT: Ausschlag							
Geplante platinbasierte Chemotherapie (p=0,0385)							
Nab- Paclitaxel	12	3 (25,0)	NB [0,6; NB]	12	1 (8,3)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]; NB
Pemetrexed	139	24 (17,3)	NB [NB; NB]	145	15 (10,3)	NB [NB; NB]	1,62 [0,86; 3,16]; 0,1386
Gemcitabin	80	16 (20,0)	NB [NB; NB]	83	2 (2,4)	NB [NB; NB]	8,83 [2,51; 55,87]; 0,0006
Histologie (p=0,0411)							
Platten- epithelial	85	18 (21,2)	NB [NB; NB]	91	3 (3,3)	NB [NB; NB]	6,82 [2,30; 29,12]; 0,0004
Nicht- platten- epithelial	146	25 (17,1)	NB [NB; NB]	149	15 (10,1)	NB [NB; NB]	1,62 [0,86; 3,15]; 0,1408

POSEIDON -Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt: 25. Oktober 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil-Likelihood-Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der SOC Gefäßerkrankungen zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für den PT Fieber aus der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergab sich jeweils eine Effektmodifikation durch die Merkmale Abstammung, ECOG-PS und Region. Für den PT Ausschlag aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ergaben sich Effektmodifikationen durch die Merkmale geplante Chemotherapie und Histologie.

Für die Subgruppe der unter 65-jährigen Patient:innen ergab sich für die SOC Gefäßerkrankungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,91 [0,44; 1,91]; p=0,8678). Allerdings zeigte sich bei den älteren Patient:innen (über 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 4,47 [1,83; 13,37]; p=0,0011).

Für asiatische Patient:innen ergab sich für den PT Fieber ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,61 [2,71; 19,74]; p<0,0001). Bei den nicht asiatischen Patient:innen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,30 [0,64; 2,77]; p=0,4622).

Des Weiteren ergab sich in der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-PS 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,19; 1,34]; p=0,1900). Jedoch zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen mit ECOG-PS ≥ 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,20 [2,80; 16,43]; p<0,0001).

Bei Patient:innen aus Europa und Nordamerika zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,15 [0,51; 2,67]; p=0,7364). Allerdings ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie bei den Patient:innen aus dem Rest der Welt (HR [95%-KI]: 4,86 [2,23; 12,13]; p<0,0001).

Für Patient:innen, für die zu Studienbeginn nab-Paclitaxel die geplante Chemotherapie darstellte, konnte für den PT Ausschlag kein HR berechnet werden. Bei Patient:innen mit Pemetrexed als geplanter Chemotherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,62 [0,86; 3,16]; $p=0,1386$). Allerdings zeigte sich bei den Patient:innen mit Gemcitabin als geplante Chemotherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 8,83 [2,51; 55,87]; $p=0,0006$).

Für Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom ergab sich für den PT Ausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,82 [2,30; 29,12]; $p=0,0004$). Bei Patient:innen mit einem nicht-plattenepithelialen Karzinom zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,62 [0,86; 3,15]; $p=0,1408$).

Keine der berichteten Effektmodifikationen wurde als fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 84 bis Abbildung 95 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve häufige unerwünschte Ereignisse (PT Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit nab-Paclitaxel als geplante platinbasierte Chemotherapie wird nicht dargestellt, da in beiden Behandlungsarmen weniger als zehn Ereignisse auftraten.

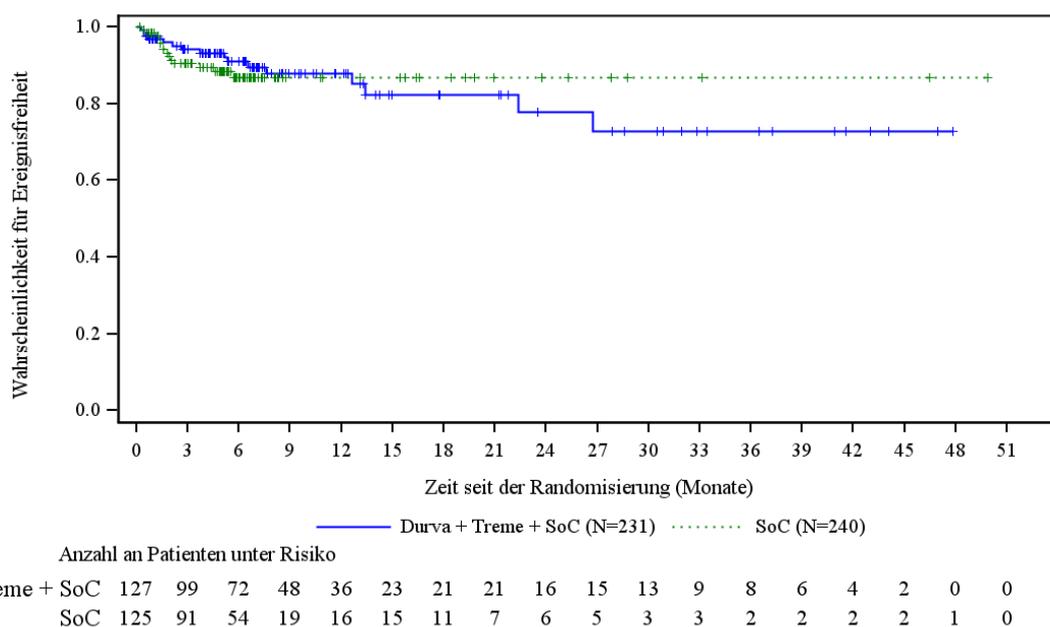


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (SOC: Gefäßerkrankungen) der Subgruppe der Patient:innen <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

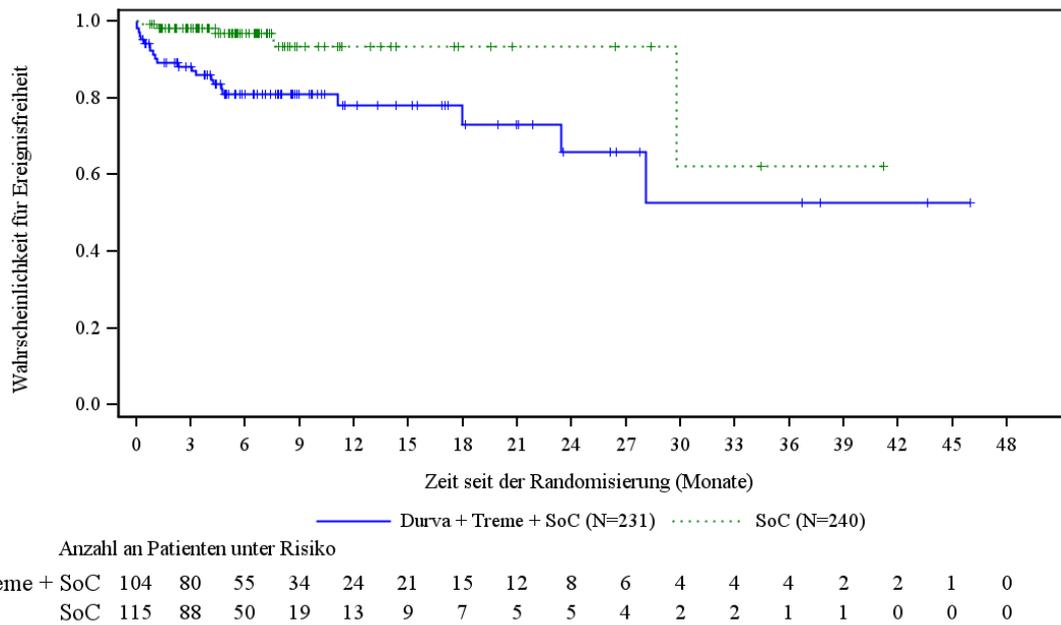


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (SOC: Gefäßerkrankungen) der Subgruppe der Patient:innen ≥ 65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

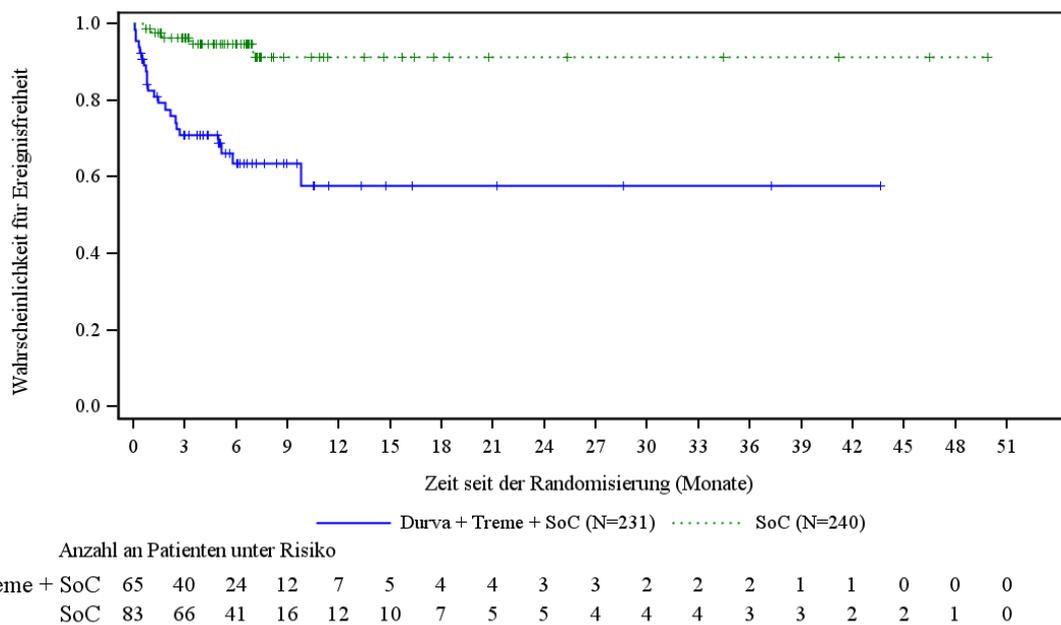


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

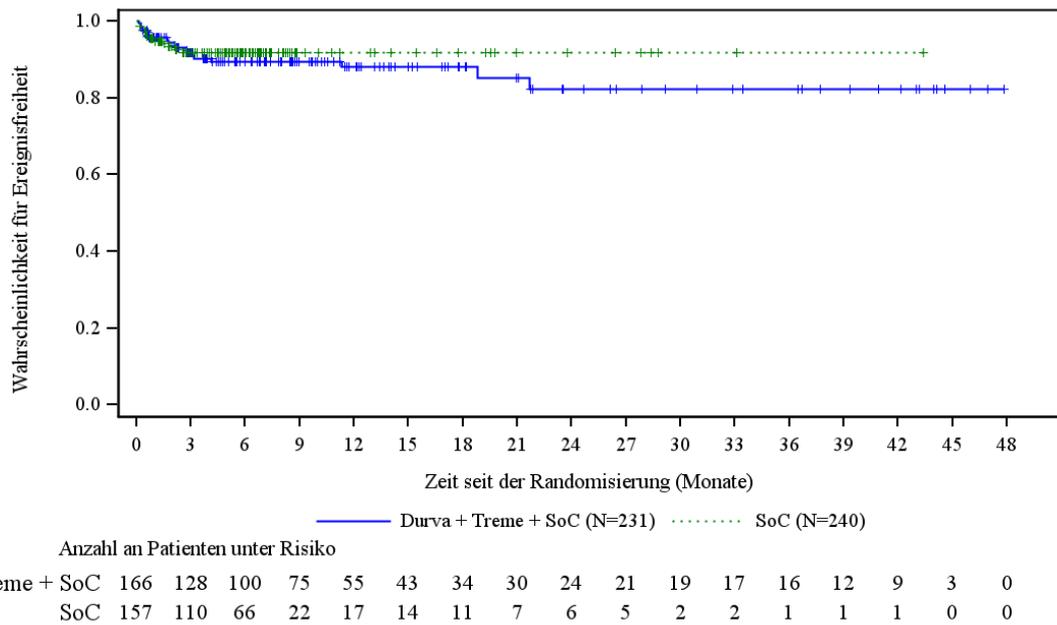


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen nicht asiatischer Herkunft aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

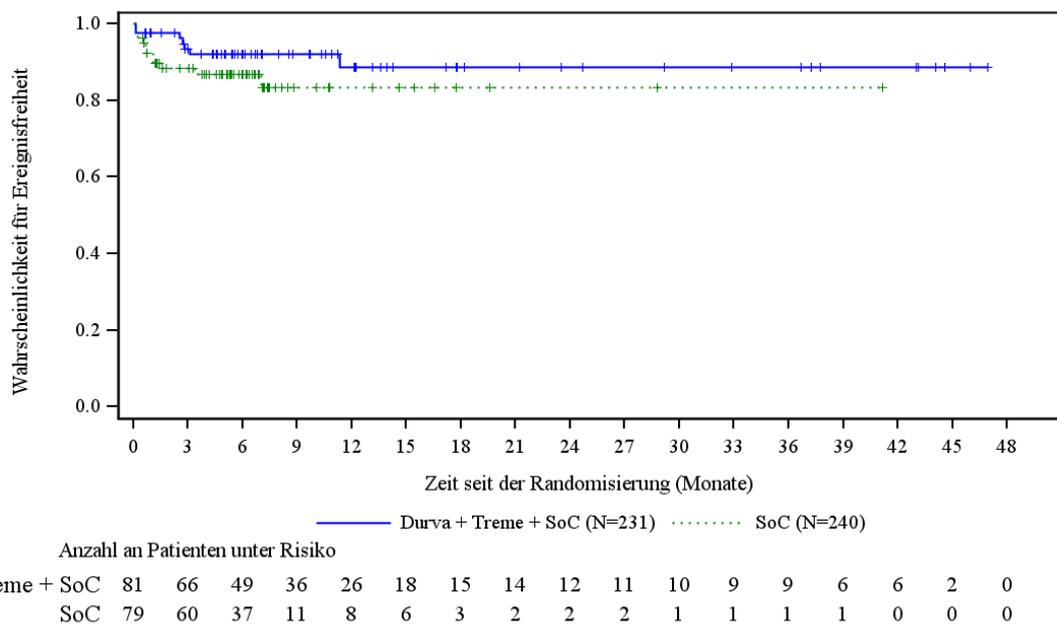


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen mit normalem (0) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

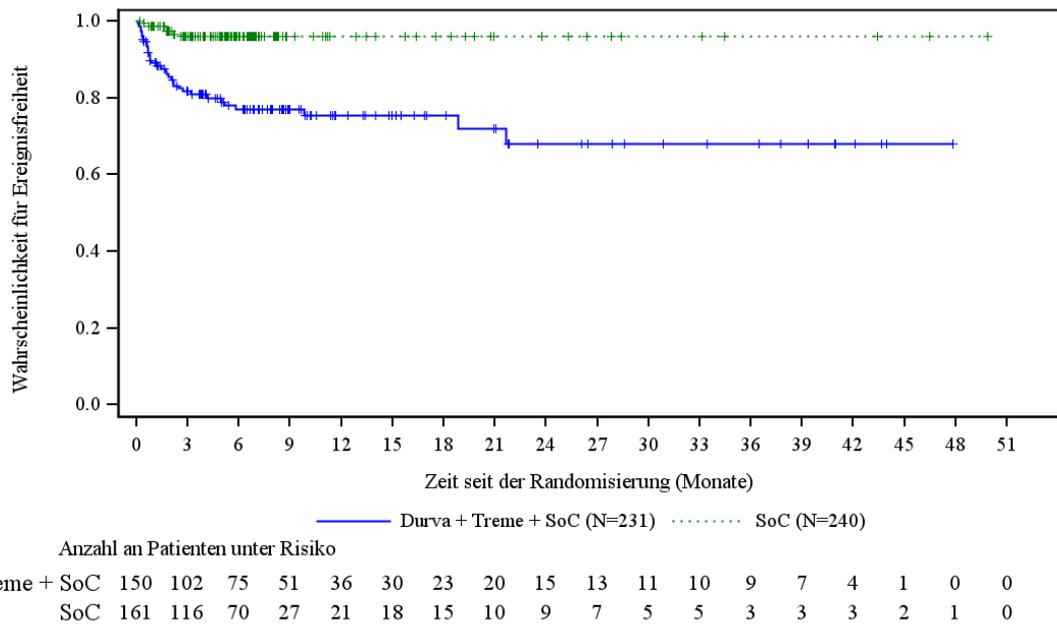


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen mit abnormalem (≥ 1) ECOG-PS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

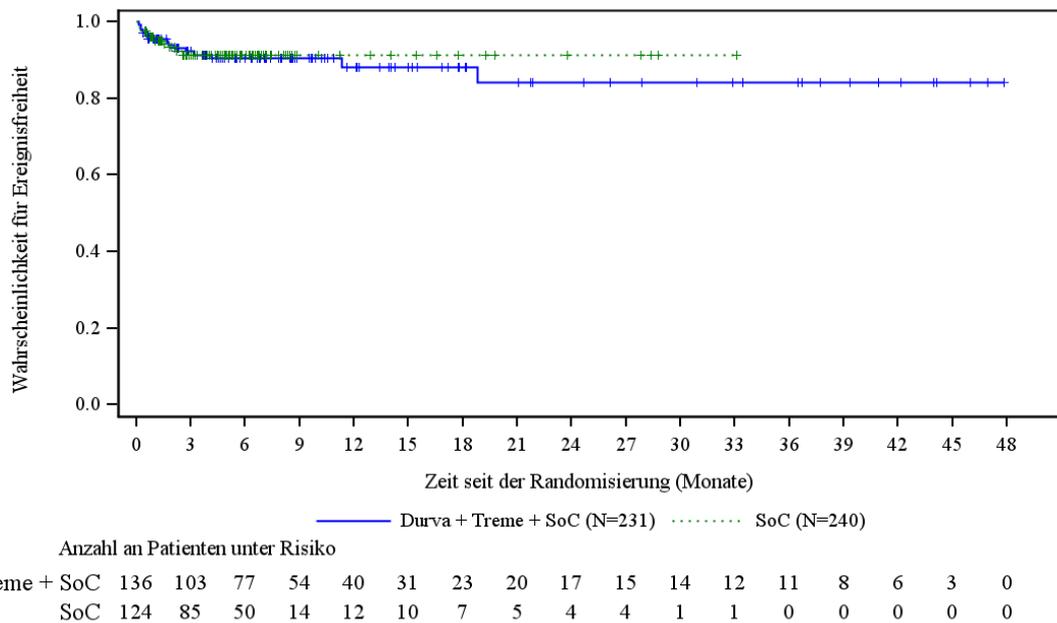


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen aus der Region Europa und Nordamerika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

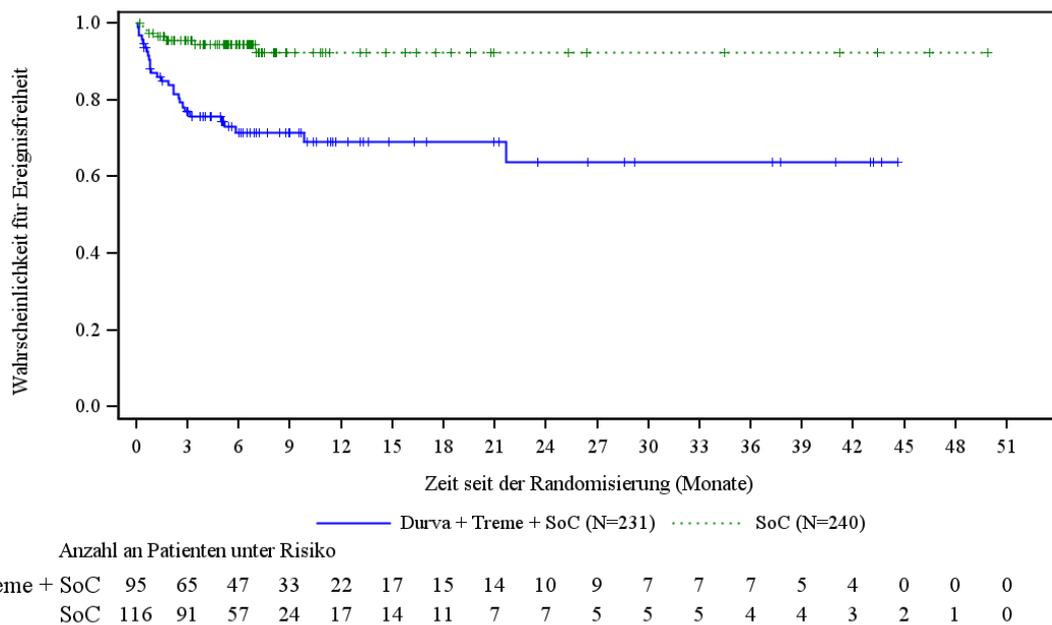


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Fieber) der Subgruppe der Patient:innen aus dem Rest der Welt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

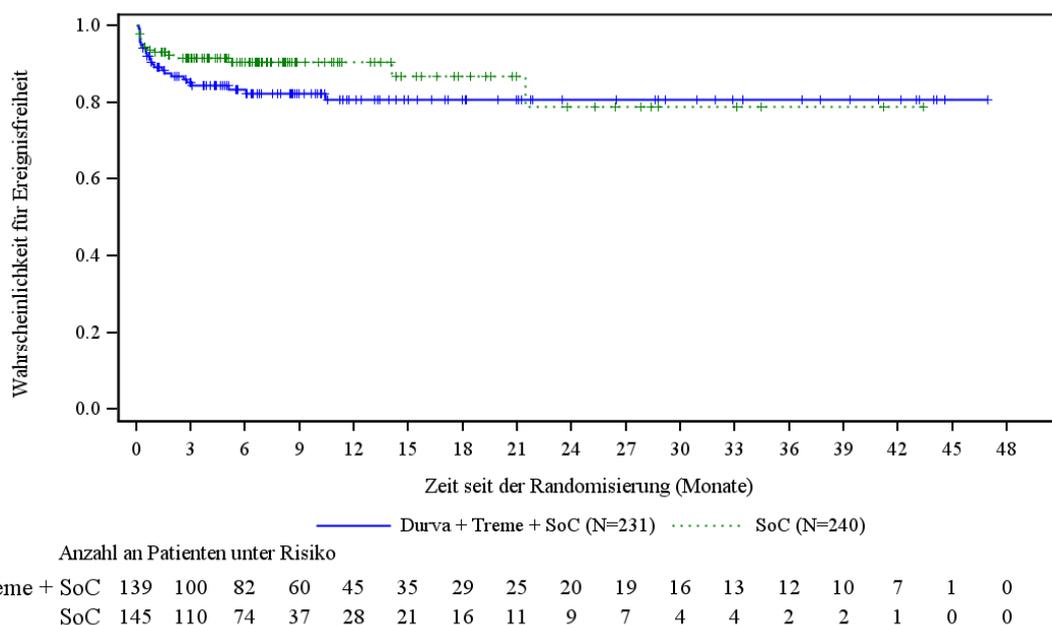


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit Pemetrexed als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

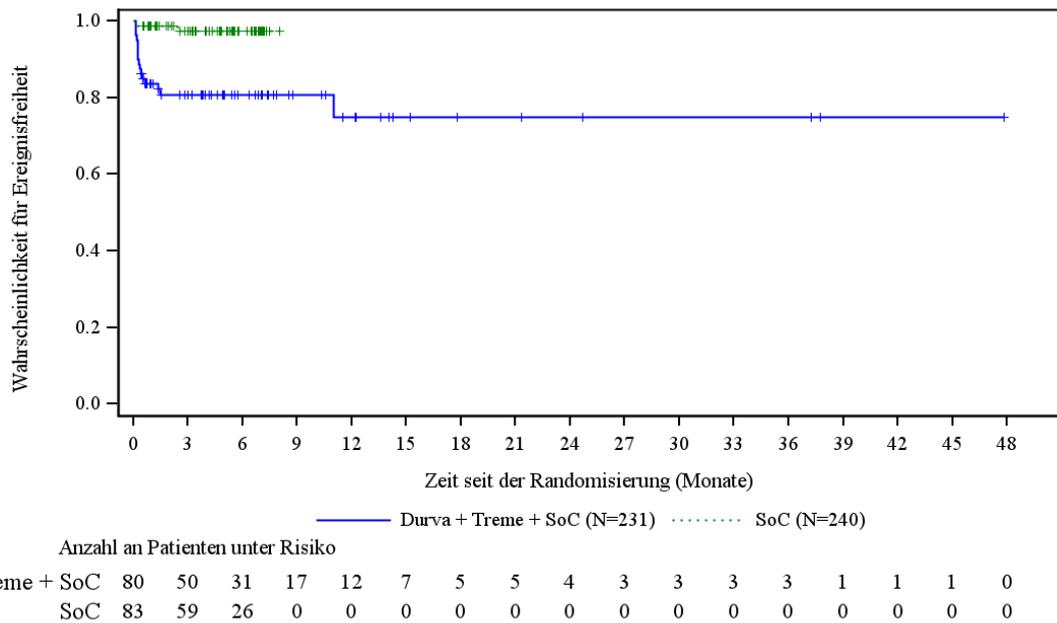


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit Gemcitabin als geplante platinbasierte Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

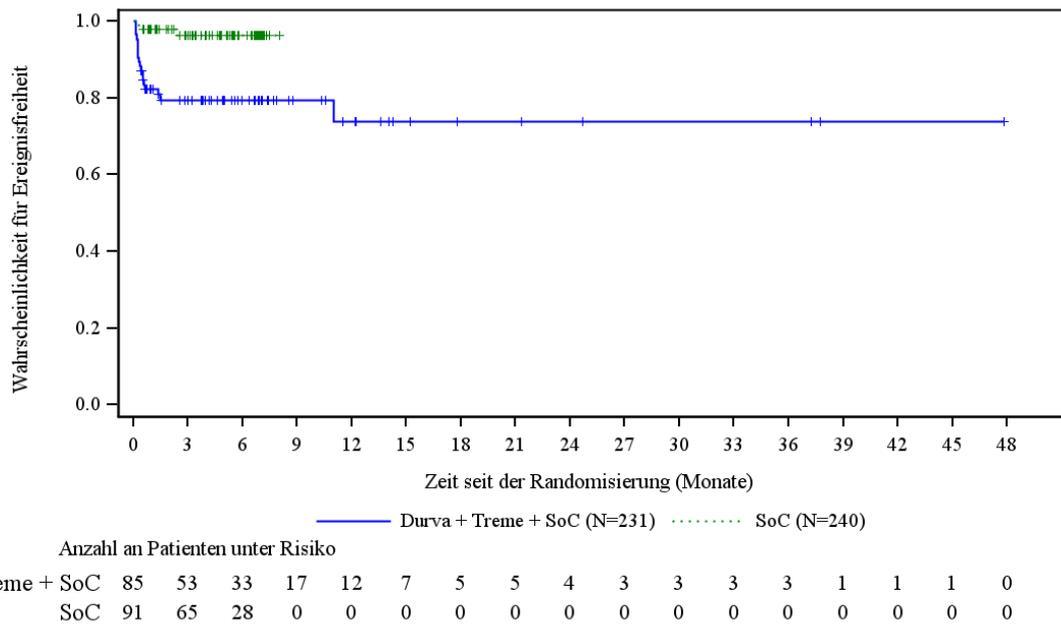


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

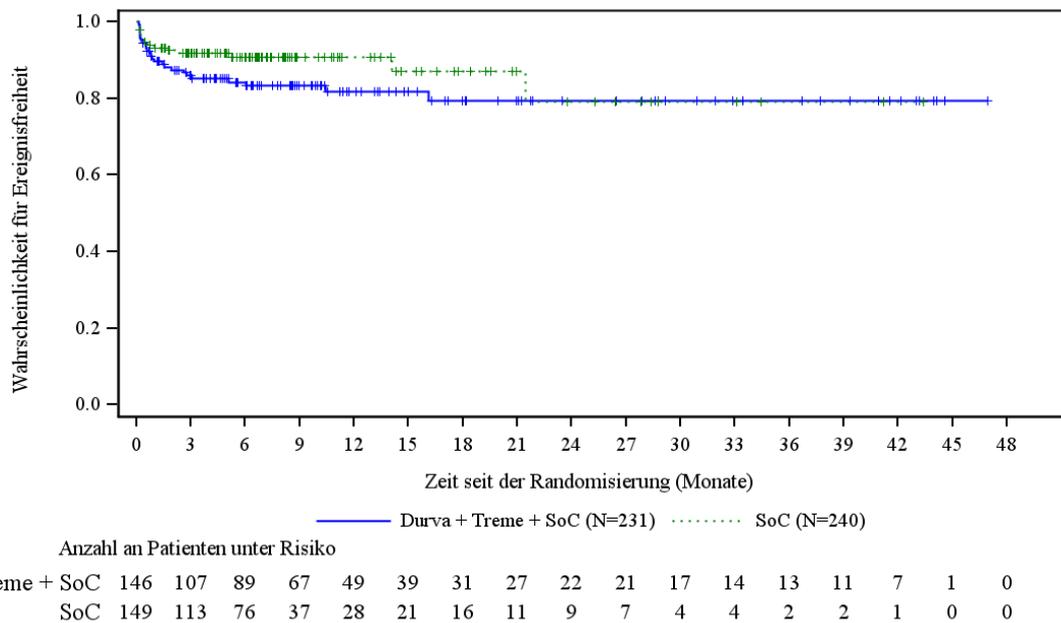


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für häufige unerwünschte Ereignisse (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.2.6.4 Häufige schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die häufigen schweren unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.6.5 Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigten sich keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.6.6 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie und PT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie aus RCT (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

POSEIDON-Studie Endpunkt	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UESI Subkategorie: Ausschlag							
PT Ausschlag							
Histologie (p=0,0411)							
Platten-epithelial	85	18 (21,2)	NB [NB; NB]	91	3 (3,3)	NB [NB; NB]	6,82 [2,30; 29,12]; 0,0004
Nicht-platten-epithelial	146	25 (17,1)	NB [NB; NB]	149	15 (10,1)	NB [NB; NB]	1,62 [0,86; 3,15]; 0,1408
Datenschnitt: 25. Oktober 2021							
a: Die Analyse wurde mittels eines unstratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur durchgeführt, wobei die Behandlung, die Subgruppe und die Behandlung-nach-Subgruppen-Interaktion als Kovariaten verwendet wurden. Das KI wurde unter Verwendung des Profil- <i>Likelihood</i> -Ansatzes berechnet.							
b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.							
c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests berechnet.							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie zeigte sich ausschließlich für den PT Ausschlag eine Effektmodifikation durch das Merkmal Histologie.

Für Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom ergab sich für den PT Ausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 6,82 [2,30; 29,12]; p=0,0004). Bei Patient:innen mit einem nicht-

plattenepithelialen Karzinom zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,62 [0,86; 3,15]; p=0,1408).

Die berichtete Effektmodifikation wurde als nicht fazitrelevant eingestuft.

In Abbildung 96 und Abbildung 97 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppen-ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie dargestellt.

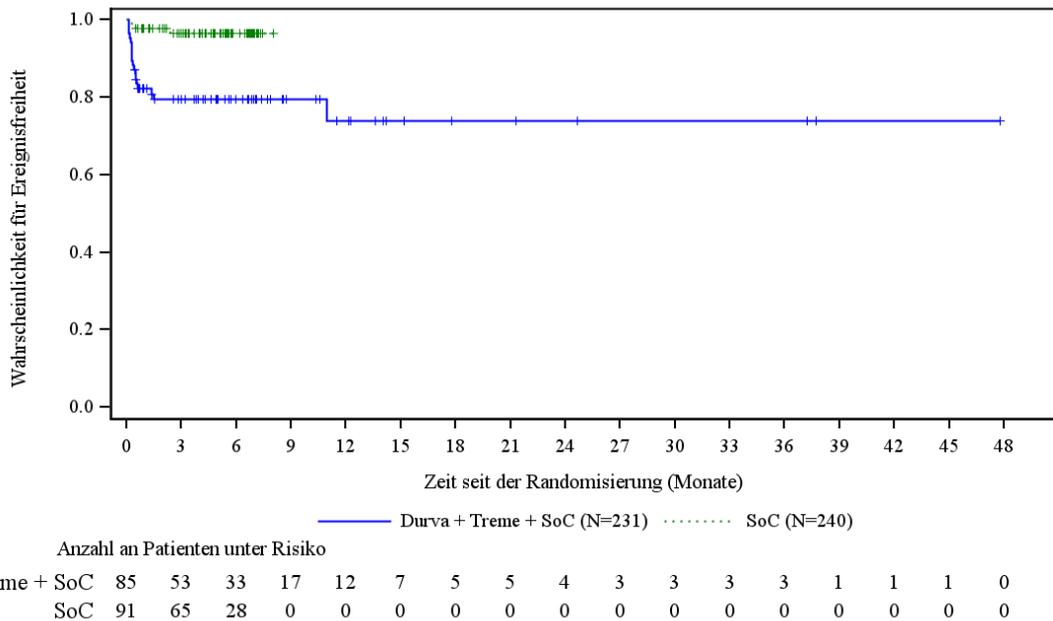


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

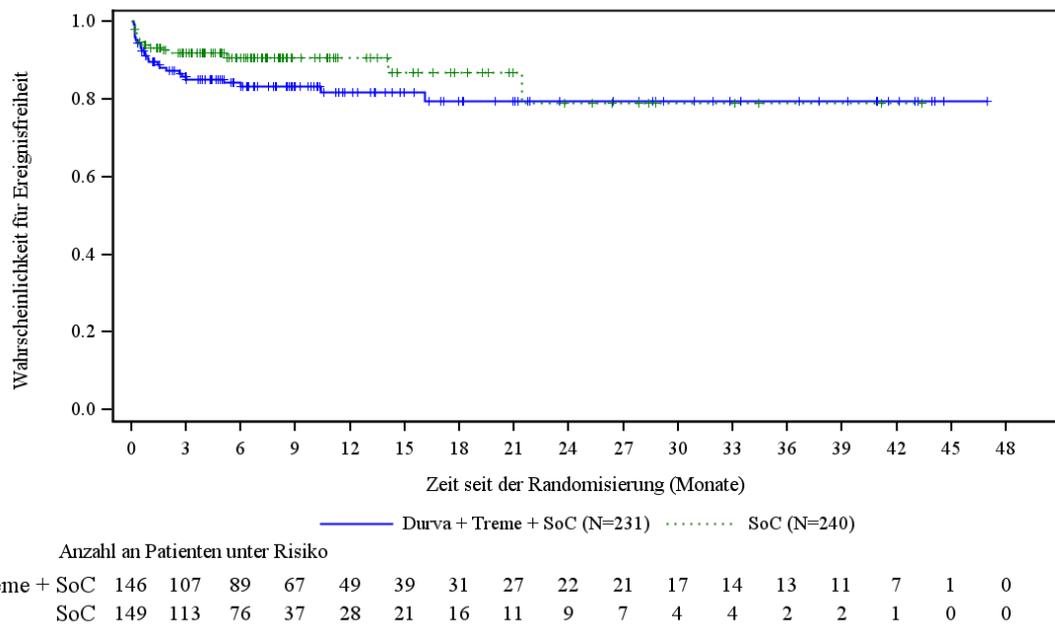


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach Kategorie (PT: Ausschlag) der Subgruppe der Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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).

POSEIDON-Studie

A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON)

Quellen:

- Klinischer CSR [45, 46]
- Studienpublikationen [47]
- Studienregistereinträge [48-50]
- Zusatzauswertungen [51]

4.3.2 Weitere Unterlagen

Für die Fragestellung 1 (Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression von <50%) wird neben der ergänzenden Darstellung des direkten Vergleichs gegenüber platinbasierter Chemotherapie aus der POSEIDON-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1), ein indirekter Vergleich gegenüber der Kombinationstherapie aus Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie dargestellt. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.1 bis Abschnitt 4.3.2.1.5 dargestellt.

Für die Fragestellung 2 (Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$) wird ausschließlich ein indirekter Vergleich der Kombinationstherapie Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der Monotherapie mit Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs werden in Abschnitt 4.3.2.2 bis Abschnitt 4.3.2.2.5 dargestellt.

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
POSEIDON (D419MC00004)	ja	ja	laufend	<u>Studienbeginn:</u> 01. Juni 2017 <u>1. Datenschnitt:</u> 12. März 2021 <u>Weitere Datenschnitte:</u> 24. Juli 2019 (für PFS) 12. März 2021 (für PFS2, ORR und PRO-Endpunkte) 25. Oktober 2021 (für UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE [CTCAE-Grad ≥3], UESI, UESI [CTCAE-Grad ≥3])	<u>Arm 1:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen (21 Tage) in Kombination mit Tremelimumab 75 mg i.v. alle 3 Wochen (21 Tage) mit platinbasierter Chemotherapie ^a für 4 Zyklen; eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg ^{b,c} sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				11. März 2022 für OS, SUE und SUESI <u>Geplantes Studienende:</u> 28. Mai 2025	<u>Arm 2:</u> Durvalumab 1.500 mg/kg i.v. alle 3 Wochen, für 4 Zyklen mit platinbasierter Chemotherapie ^a (4 Zyklen) <u>Arm 3:</u> Platinbasierte Chemotherapie ^a
<p>a: Nab-Paclitaxel + Carboplatin (platteneithelial und nicht-platteneithelial) oder Gemcitabin + Cisplatin/Carboplatin (platteneithelial) oder Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin (nicht-platteneithelial)</p> <p>b: Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu Durvalumab gegeben werden.</p> <p>c: Wenn Patient:innen weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollten die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu Durvalumab nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-61 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-61 hat den Stand vom 23. Januar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich wurde am 23. Januar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 882 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate (114) zunächst auf Grundlage von Titel und *Abstract* nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel einen relevanten Treffer, der der POSEIDON-Studie zuzuordnen ist.

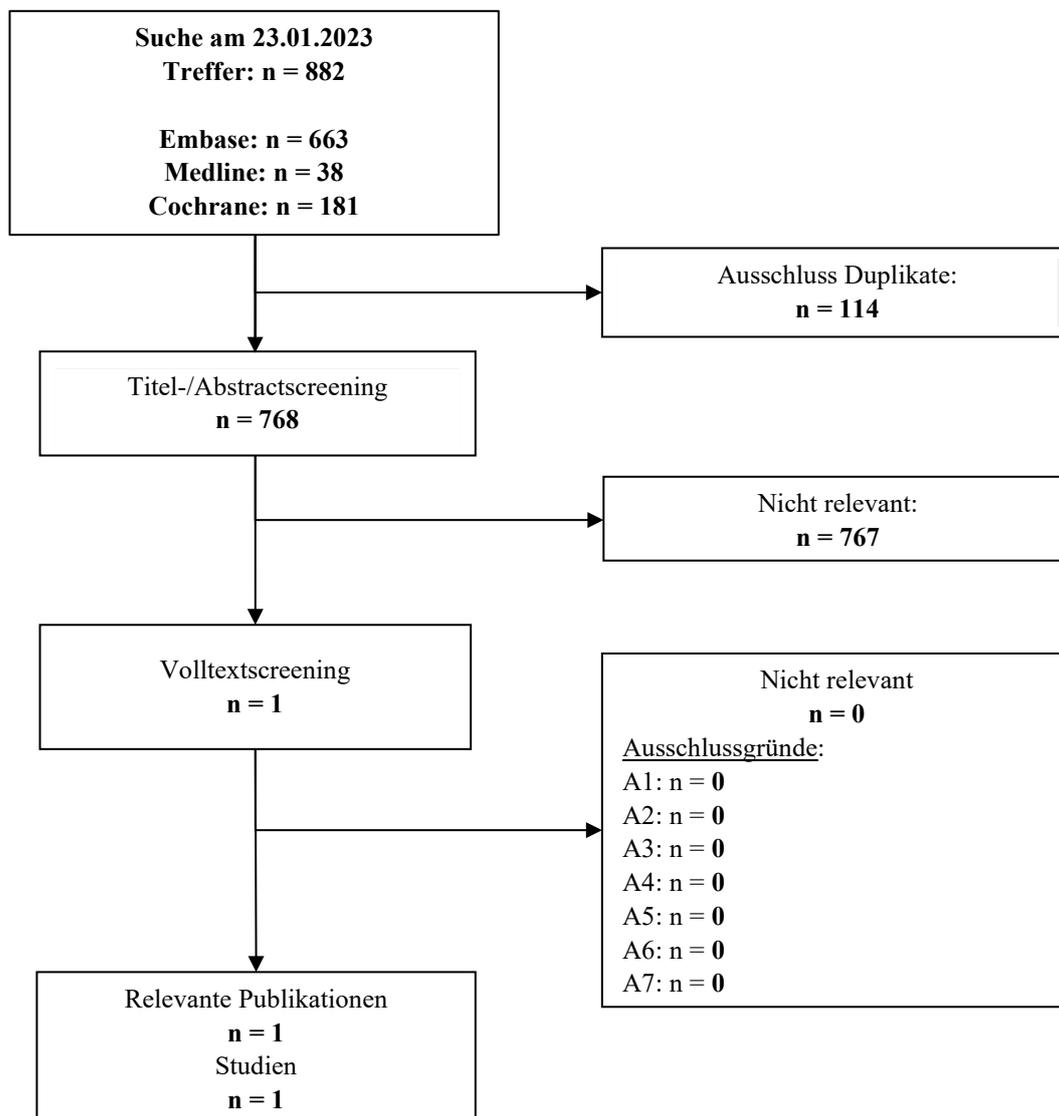


Abbildung 98: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich für die Population PD-L1-Expression <50%

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich wurde am 23. Januar 2022 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 535 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate (44) zunächst auf Grundlage von Titel und *Abstract* nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Dabei wurden

488 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebenen 3 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Anhand der Volltexte konnten keine weiteren Publikationen ausgeschlossen werden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit für die zweckmäßige Vergleichstherapie 3 relevante Treffer, die alle der CA209-9LA-Studie zuzuordnen waren.

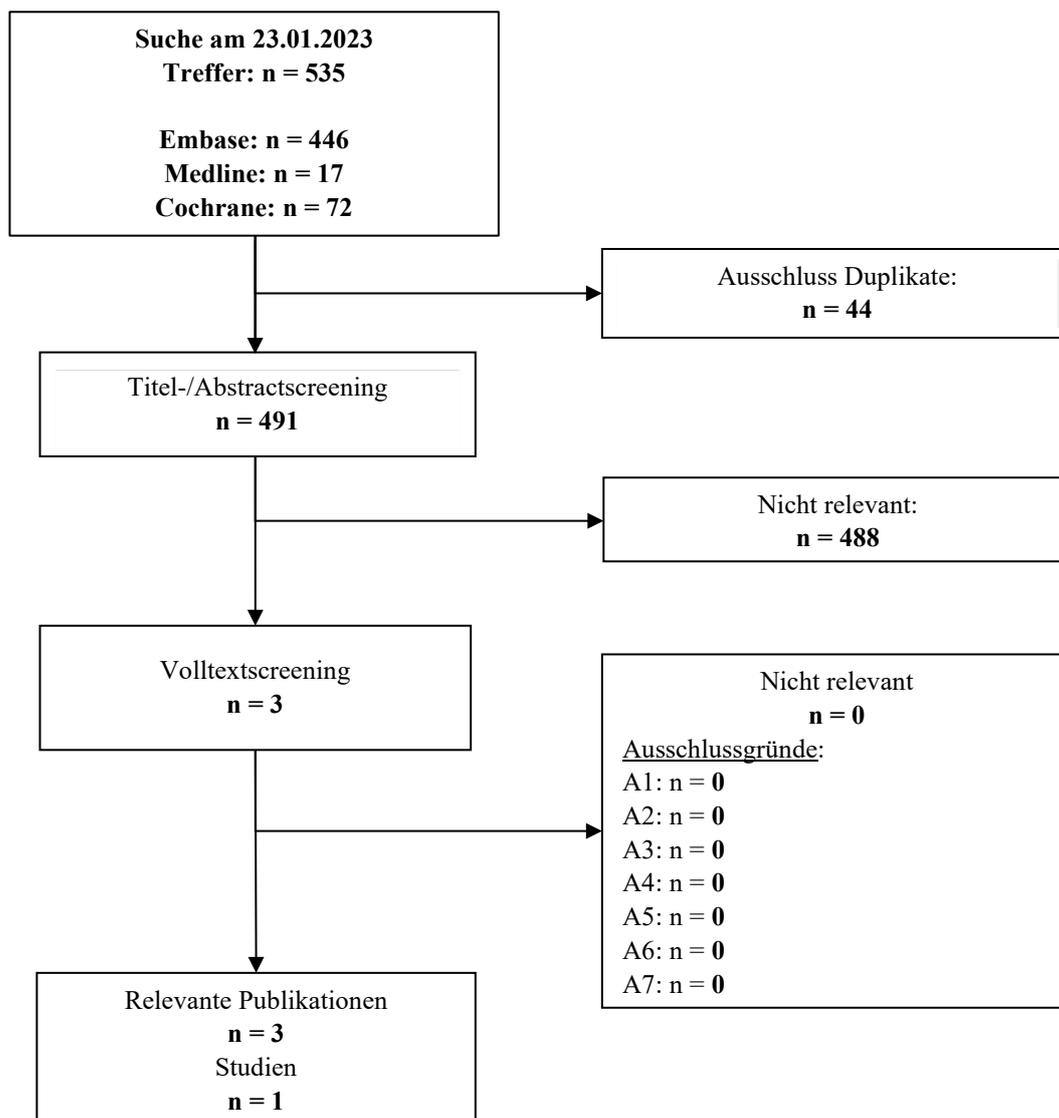


Abbildung 99: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich für die Population PD-L1-Expression <50%
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-9) 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 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank 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)
POSEIDON (D419MC0 0004)	ClinicalTrials.gov NCT03164616 [48] EU-CTR EudraCT-Nr. 2017-000920-81 [49] WHO-ICTRP NCT03164616 [50]	ja	ja [47]	laufend
<p>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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich.

Tabelle 4-64: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank 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)
CA209-9LA	Clinicaltrials.gov NCT03215706 [52] EU-CTR EudraCT-Nr.: 2017-001195-35 [53] WHO-ICTRP NCT03215706 [54]	nein	ja [42, 55, 56]	laufend
<p>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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich.

Über das Suchportal der EMA sowie über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 23. Januar 2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente zur POSEIDON- bzw. CA209-9LA-Studie identifiziert werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 haben, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 haben den Stand vom 23. Januar 2023.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-9) 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 4-65: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte POSEIDON-Studie.

Tabelle 4-66: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CA209-9LA	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628) [57] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629) [58] IQWiG-Nutzenbewertung (A20-118) [59] IQWiG Addendum Nutzenbewertung (A21-57) [60]	nein	ja [42, 55, 56]	ja [52-54]

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/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
	IQWiG-Nutzenbewertung (A20-116) [61] IQWiG Addendum Nutzenbewertung (A21-56) [62]			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für die Studie CA209-9LA wurden relevante Dokumente auf der Internetseite des G-BA identifiziert (Modul 4, IQWiG-Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-66 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-66 haben den Stand vom 23. Januar 2023.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-67: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrolliert, zu bewertendes Arzneimittel						
POSEIDON (D419MC00004)	ja	ja	nein	ja [45, 46]	ja [48-50]	ja [47]
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
CA209-9LA	nein	nein	ja	nein	ja [52] [53] [54]	ja [42, 55, 56]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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.

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

Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-14					
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
CA209-9LA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥18 Jahre) mit histologisch bestätigtem nicht-platten-epithelalem oder platten-epithelalem NSCLC im Stadium IIIB ^c oder IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS ≤1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	Nivolumab + Ipilimumab + CTx (platinbasierte Chemotherapie ^a) (N=361) CTx (platinbasierte Chemotherapie ^a) (N=358) davon relevante Teilpopulation (PD-L1 <50%): Nivolumab + Ipilimumab + CTx (n=262) CTx (n=235)	Screening: k. A. Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin/des Arztes oder der Patient:innen oder Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate für Nivolumab + Ipilimumab) Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	103 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 08/2017-laufend Datenschnitte: 03. Oktober 2019 ^e 09. März 2020 ^f	Primär: Gesamtüberleben sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^b
<p>Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus den Modulen bzw. der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab bzw. Ipilimumab [57-62]</p> <p>a: Nicht-plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel</p> <p>b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c: Der G-BA geht davon aus, dass Patient:innen im Stadium IIIB nicht von dem vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Nach Angaben des pU befanden sich 98% der Patient:innen bei Studieneinschluss im Stadium IV.</p> <p>d: Bezogen auf das NSCLC-Stadium IIIB bzw. IV.</p> <p>e: Geplant nach dem Auftreten von 322 Todesfällen.</p> <p>f: Geplant nach dem Auftreten von 402 Todesfällen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Intervention	Brückenkompator	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-14		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie			
CA209-9LA	<p>Nivolumab 360 mg i.v. alle 3 Wochen für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <p>Ipilimumab 1 mg/kg KG i.v. alle 6 Wochen für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <p>histologieabhängige Chemotherapie für maximal 2 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plattenepitheliale Histologie: Carboplatin AUC 6 i.v. + Paclitaxel 200 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden Zyklus • nicht-plattenepitheliale Histologie^b: Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden Zyklus • Bei Abbruch von Nivolumab musste auch die Therapie mit Ipilimumab beendet werden. Bei Abbruch von Ipilimumab, 	<p>Histologieabhängige Chemotherapie für maximal 4 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plattenepitheliale Histologie: Carboplatin AUC 6 i.v. + Paclitaxel 200 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden Zyklus • nicht-plattenepitheliale Histologie^b: Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden Zyklus <p>oder</p> <p>Carboplatin AUC 5-6 i.v. + Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</p> <p>Bei Patient:innen nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression konnte ab Zyklus 5 im Ermessen der Prüfer:in bzw. des Prüfarztes eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</p>	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV • systemische immunsuppressive Therapien innerhalb 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden <10 mg/Tag Prednison-Äquivalent) <p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (adjuvant und neoadjuvant) und Strahlentherapie im frühen Stadium oder lokal fortgeschrittenen Stadium des NSCLC bis ≥6 Monate vor Studieneinschluss • palliative Strahlentherapie von Metastasen außerhalb des ZNS bis ≥14 Tage vor Beginn der Studienmedikation • Behandlung von ZNS-Metastasen: entweder Beendigung der Glukokortikoidtherapie oder stabile oder verringerte Dosis auf ≤10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ≥2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation

Studie	Intervention	Brückenkompator	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	<p>konnte Nivolumab fortgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Abbruch von Ipilimumab oder Nivolumab, konnte die Therapie mit Chemotherapie^a bis zum Erreichen von 2 Zyklen fortgesetzt werden (und umgekehrt). • Intervallverlängerung der Dosis aufgrund von Toxizität war möglich. Dosisanpassungen waren nur für die Chemotherapie^a erlaubt. • Prämedikation für die Gabe der Chemotherapie^a erfolgte gemäß Fachinformation bzw. lokalen Standards. 	durchgeführt werden.	<ul style="list-style-type: none"> • große chirurgische Eingriffe ≥ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation <p>Begleitbehandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhalative, topische, okuläre, intraartikuläre und intranasale Glukokortikoide • Glukokortikoide zur Nebennieren-Ersatztherapie >10 mg Prednison-Äquivalent • <3 Wochen Glukokortikoide zur Prophylaxe von allergischen Reaktionen oder zur Behandlung von Nichtautoimmunerkrankungen • Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Verhinderung oder Reduktion von skelettalen Ereignissen durch Knochenmetastasen, wenn die Therapie bereits vor Beginn der Studienmedikation begonnen wurde • palliative Strahlentherapie^c und chirurgische Resektion von symptomatischen Knochen-, Haut- oder ZNS-Läsionen • palliative Behandlung von Läsionen, die Bluthusten verursachen
<p>Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab [59] bzw. aus dem Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung [60].</p> <p>a: Nicht-plattenepitheliale Histologie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed; plattenepitheliale Histologie: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel.</p> <p>b: Die Auswahl von Cisplatin oder Carboplatin erfolgte vor Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer.</p> <p>c: Ipilimumab und Nivolumab sollten 1 Woche vor, während und nach der Strahlentherapie pausiert werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-70: Charakterisierung der jeweiligen Studienpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)

	POSEIDON		CA209-9LA	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx N=262	CTx N=235
Angaben zur Demografie^a				
Alter (in Jahren):				
MW (SD)	62,9 (9,71)	62,9 (10,11)	64,4 (8,1)	62,6 (10)
Median (Min-Max)	63,0 (27-87)	63,5 (32-84)	65,0 (35-81)	64,0 (26-86)
Geschlecht: n (%)				
Männlich	195 (82,3)	179 (74,6)	191 (72,9)	167 (71,1)
Weiblich	42 (17,7)	61 (25,4)	71 (27,1)	68 (28,9)
Ethnie: n (%)				
Weiß	150 (63,3)	135 (56,3)	234 (89,3)	203 (86,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6 (2,5)	7 (2,9)	3 (1,1)	4 (1,7)
Asiatisch	67 (28,3)	83 (34,6)	23 (8,8)	22 (9,4)
Andere	14 (5,9)	15 (6,2)	2 (0,8)	6 (2,6)
Region: n (%)				
Westeuropa/Nordamerika/Osteuropa	139 (58,6)	125 (52,1)	180 (68,7)	158 (67,2)
Asien	52 (21,9)	62 (25,8)	21 (8,0)	22 (9,4)
Rest der Welt (mit Japan)	46 (19,4)	53 (22,1)	61 (23,3)	55 (23,4)
Raucher:innen: n (%)				
Aktive Raucher:innen/ehemalige Raucher:innen	202 (85,2)	182 (75,8)	229 (87,4)	205 (87,2)
Nichtraucher:innen	35 (14,8)	58 (24,2)	33 (12,6)	30 (12,8)
Krankheitscharakteristika				
WHO/ECOG-PS: n (%)				
0: Normale Aktivität	80 (33,8)	82 (34,2)	89 (34,0)	77 (32,8)
1: Eingeschränkte Aktivität	157 (66,2)	158 (65,8)	172 (65,4)	158 (67,2)
Nicht berichtet	-	-	1 (0,4)	-
Histologie: n (%)				
Plattenepithelkarzinom	88 (37,1)	90 (37,5)	81 (30,9)	75 (31,9)

	POSEIDON		CA209-9LA	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx N=262	CTx N=235
Nicht- Plattenepithelkarzinom	149 (62,9)	150 (62,5)	181 (69,1)	160 (68,1)
Hirnmetastasen: n (%)				
Ja	23 (9,7)	34 (14,2)	45 (17,2)	35 (14,9)
Nein	214 (90,3)	206 (85,8)	217 (82,8)	200 (85,1)
Lebermetastasen: n (%)				
Ja	56 (23,6)	53 (22,1)	45 (17,2)	57 (24,3)
Nein	181 (76,4)	187 (77,9)	217 (82,8)	178 (75,7)
Krankheitsschwere: n (%)				
III	-	-	-	-
IIIA	1 (0,4)	-	-	-
IIIB	1 (0,4)	-	-	-
IV			243 (92,7)	222 (94,5)
IVA	123 (51,9)	120 (50,0)	-	-
IVB	112 (47,3)	120 (50,0)	-	-
Rezidierte bis metastasierte Erkrankung	-	-	19 (7,3)	13 (5,5)
PD-L1 1%: n (%)				
≥1%	112 (47,3)	110 (45,8)	127 (48,5)	106 (45,1)
<1%	125 (52,7)	130 (54,2)	135 (51,5)	129 (54,9)
Therapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes: n (%)				
Carboplatin + Paclitaxel/ nab-Paclitaxel	12 (5,2)	12 (5,0)	80 (30,5)	73 (31,1)
Carboplatin + Pemetrexed	117 (50,6)	120 (50,0)	123 (46,9)	103 (43,8)
Carboplatin + Gemcitabin	72 (31,2)	69 (28,8)	-	-
Cisplatin + Pemetrexed	21 (9,1)	25 (10,4)	57 (21,8)	49 (20,9)
Cisplatin + Gemcitabin	8 (3,5)	14 (5,8)	-	-
Nicht berichtet	-	-	2 (0,8)	8 (3,4)

	POSEIDON		CA209-9LA	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=237	CTx N=240	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx N=262	CTx N=235
Therapieabbruch^b: n (%)	217 (93,5)	235 (98,7)	209 (80,4)	149 (65,6)
Studienabbruch^c: n (%)	202 (85,2)	225 (93,8)	42 (16,2)	33 (14,5)
Folgetherapien: n (%)	102 (44,2)	142 (59,2)	94 (35,9)	108 (46,0)
<p>Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab [57, 59, 60]</p> <p>a: Es werden für die Studien POSEIDON und CA209-9LA nur die Charakteristika gelistet, die in beiden Studien vorhanden sind.</p> <p>b: POSEIDON: Todesfälle werden zu Therapieabbrüchen hinzugezählt (siehe Tabelle 4-17); CA209-9LA: Bezogen auf alle Patient:innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N=260; Vergleichsarm N=227). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren in beiden Behandlungsarmen Progression (Interventionsarm 48,1%; Vergleichsarm 47,6%) und Toxizität der Studienmedikation (Interventionsarm 20,8%; Vergleichsarm 7,9%). Todesfälle werden zu Therapieabbrüchen hinzugezählt.</p> <p>c: POSEIDON: Todesfälle werden zu Studienabbrüchen hinzugezählt (siehe Tabelle 4-17); CA209-9LA: bezogen auf alle Patient:innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N=260; Vergleichsarm N=227). Nach Angabe des pU war der häufigste Grund für einen Studienabbruch in beiden Behandlungsarmen der Tod (Interventionsarm 15,0%; Vergleichsarm 12,8%).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-71: Beobachtungsdauern der jeweiligen Studienpopulation mit einer PD-L1-Expression <50% – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)

	POSEIDON		CA209-9LA	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	CTx	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx	CTx
Behandlungsdauer^a				
	POSEIDON (Wochen)		CA209-9LA (Monate)	
N	231	240	260	227
Median	29,0	18,0	5,63	2,37
Min; Max	2; 175	1; 184	0,0; 23,5	0,0; 22,8
Mittelwert (SD)	45,4 (44,80)	26,6 (30,34)	7,60 (-)	4,43 (-)
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^b (Monate)				
N	237	240	260	227
Median	13,11	11,35	14,09	10,22
Min; Max	0,4; 55,0	0,1; 55,0	0,2; 27,2	0,1; 26,7
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^c (Monate)				
N	231	240	k. A.	k. A.
Median	7,79	5,55	k. A.	k. A.
Min; Max	0,4; 52,3	0,2; 53,6	k. A.	k. A.
Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Nivolumab [59, 60] a: POSEIDON: quellengemäße Angabe der Behandlungsdauer der Therapie in Wochen; CA209-9LA: quellengemäße Angabe der Behandlungsdauer der Therapie in Monaten. b: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des jeweiligen Ereignisses oder bis zur Zensierung. c: POSEIDON: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Minimum aus: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Datum des Starts der ersten Folgetherapie; Datum des Todes oder letztes Datum zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war. Für die Studie: CA209-9LA: Behandlungsdauer + 100 Tage Nachbeobachtung [57, 58]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

Studiendesign

Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel POSEIDON

Das Design der POSEIDON-Studie wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie CA209-9LA

Die Beschreibung der Studie erfolgte anhand der Informationen des Moduls 4 [57, 58] sowie der IQWiG-Nutzenbewertung [59-62].

Bei der Studie CA209-9LA handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patient:innen mit plattenepithelalem und nicht-plattenepithelalem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem ECOG-PS ≤ 1 unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patient:innen im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Dies traf jedoch nur auf 2% der eingeschlossenen Patient:innen zu. Patient:innen mit unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

Das Tumorgewebe von Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde lokal mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (*Polymerase Chain Reaction*, PCR)-Tests auf EGFR-Mutationen getestet. Dafür sollten von der Food and Drug Administration zugelassene Tests verwendet werden. Patient:innen mit unbekanntem EGFR-Status waren von der Studie ausgeschlossen. Ein Test auf ALK-Translokationen war nicht vorgeschrieben, Patient:innen mit bekannter ALK-Translokation waren jedoch von der Studie ausgeschlossen.

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patient:innen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (N=361) oder ausschließlich platinbasierter Chemotherapie (N=358) zugeteilt.

Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors:

- Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel,
- Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed.

Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ gegenüber $< 1\%$), Histologie des Tumors (platteneitheliale Histologie gegenüber nicht-platteneitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich gegenüber weiblich). Patient:innen mit nicht quantifizierbarem PD-L1-Status (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden für die Stratifizierung der Population mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ zugeordnet.

Die Therapie mit Nivolumab sowie Ipilimumab entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation basierend auf der Studie CA209-9LA. Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie beträgt 24 Monate. Diese wurde bislang jedoch von nur $< 5\%$ der Patient:innen erreicht. Auch die Anwendung der platinbasierten Chemotherapie entspricht für Patient:innen mit nicht-platteneithelialer Histologie und PD-L1-Expression $< 50\%$ in beiden Behandlungsarmen den Empfehlungen der Leitlinie und den Vorgaben der Fachinformationen bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum *Off-Label-Use* von Carboplatin im Anwendungsgebiet NSCLC [63]. Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patient:innen mit nicht-platteneithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten. Wie viele Patient:innen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhielten, wurde jedoch nicht angegeben. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression (festgestellt mittels RECIST-Kriterien Version 1.1), inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Eine ursprünglich geplante, bis zu 1-jährige Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression zusätzlich zur maximalen Therapiedauer wurde mit *Amendment 2* vom 02.07.2018 aus dem Studienprotokoll entfernt. Ein Wechsel von Patient:innen aus dem Vergleichsarm zu einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression war nicht gestattet. Hinsichtlich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen. Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Die Patient:innen wurden endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Studienende beobachtet. Die Studie wird nach der letzten Visite oder der letzten geplanten Prozedur der letzten Patientin oder des letzten Patienten beendet.

Studienpopulation/relevante Teilpopulation (Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$)

Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel POSEIDON

Die relevante Teilpopulation der POSEIDON-Studie wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie CA209-9LA

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung 1 wird eine Teilpopulation der Studie CA209-9LA herangezogen. Dabei handelt es sich um Patient:innen mit metastasiertem, nicht-plattenepithelalem oder plattenepithelalem NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression <50% aufweisen (N=497). Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patient:innen waren im Mittel 64 bzw. 63 Jahre alt, mehrheitlich männlich und zu >80% weißer Abstammung. Einen ECOG-PS von 1 wiesen 66 bzw. 67% der Patient:innen auf. Von etwa einem Drittel der Patient:innen wurde die Tumorphistologie als plattenepithelial eingestuft. Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen sind aktive oder waren ehemalige Raucher:innen.

Eignung der Studien für den indirekten Vergleich

Studiendesign

Beide Studien weisen dasselbe Studiendesign auf: RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-III, international und wurden in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt. Start der POSEIDON-Studie war im Juni 2017, die CA209-9LA-Studie startete ab August 2017. Beide eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffes gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit NSCLC.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sind ähnlich, vor allem hinsichtlich der NSCLC-Diagnose (histologisch oder zytologisch dokumentierte, nicht auf heilende Operation oder Strahlentherapie ansprechende NSCLC-Erkrankung im Stadium IV), der Vortherapie (keine vorherige Chemotherapie oder eine andere systemische Therapie für metastasiertes NSCLC), des Krankheitsstadiums und der Krankheitsschwere (siehe auch Tabelle 4-136 und Tabelle 4-137 in Anhang 4-E).

Die Patient:innen wurden jeweils 1:1 in die Behandlungsarme mit ähnlichen Stratifikationsfaktoren randomisiert. In der POSEIDON-Studie wurde eine Stratifizierung nach Histologie (nicht-plattenepithelial gegenüber plattenepithelial), PD-L1-Expression im Tumorgewebe ($\geq 50\%$ gegenüber $< 50\%$) und Krankheitsschwere (IVA gegenüber IVB) vorgenommen. Die Randomisierung in der Studie CA209-9LA erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ gegenüber $< 1\%$), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie gegenüber nicht-plattenepithelialer Histologie) und Geschlecht (männlich gegenüber weiblich).

Ähnlichkeit des Brückenkomparsators platinbasierte Chemotherapie in der POSEIDON und in der CA209-9LA

Beide Studien haben als Vergleichsarm eine platinbasierte Chemotherapie. Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption der POSEIDON-Studie und der CA209-9LA-Studie entsprach die platinbasierte Chemotherapie den Empfehlungen der damaligen Leitlinien sowie der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. Dabei wurde, mit der Ausnahme von Pemetrexed, nicht zwischen den einzelnen Chemotherapie-Kombinationen unterschieden. Des Weiteren unterstützt die Publikation von Schiller et al. (2002) [64] die Vergleichbarkeit platinbasierter

Chemotherapien. Somit können platinbasierte Chemotherapien als einheitlich adäquater Brückenkomparator betrachtet werden.

Patientenpopulation

Die POSEIDON- und CA209-9LA-Studie zeigen hinsichtlich der Patient:innen (Alter und Raucherstatus) und Krankheitscharakteristika (ECOG-PS, Histologie, Krankheitsschwere und PD-L1-Expression) weder im Interventions- noch im Komparator-Arm nennenswerte Unterschiede (siehe Tabelle 4-70). Hinsichtlich des Anteils an männlichen Patienten waren die Behandlungsarme mit platinbasierter Chemotherapie vergleichbar. Im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie sind hingegen mehr männliche Patienten (27,1%) als im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (17,7%). In der CA209-9LA ist ein Großteil der Patient:innen weißer Abstammung (86,4%-89,3%), während der Anteil bei der POSEIDON-Studie geringer ist (56,3%-63,3%). Der Anteil der Patient:innen aus Asien ist in der CA209-9LA-Studie geringer (8,0%-9,4%) als in der POSEIDON-Studie (21,9%-22,1%). Der Anteil der Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom ist in der CA209-9LA-Studie geringer (30,9%-31,9%) als in der POSEIDON-Studie (37,1%-37,5%). Hinsichtlich des Anteils an Patient:innen mit Hirnmetastasen sind die Behandlungsarme mit platinbasierter Chemotherapie vergleichbar. Im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie weisen hingegen mehr Patient:innen (17,2%) Hirnmetastasen auf als im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (9,7%). Ebenso sind die Behandlungsarme mit platinbasierter Chemotherapie hinsichtlich der Patient:innen mit Lebermetastasen vergleichbar. Im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie weisen hingegen weniger Patient:innen (17,2%) Lebermetastasen auf als im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (23,6%).

Fazit

Die zwei Studien sowie die herangezogenen Endpunkte und Datenschnitte sind insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie durchführen zu können.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. (1997) [65] über den gemeinsamen Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie eignet sich somit für die Ableitung des Zusatznutzens. Hinsichtlich der oben aufgeführten Unterschiede führt die Vorgehensweise nach Bucher et al. zu einer eher konservativen Einschätzung des relativen Behandlungseffektes von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie, die den wirklichen Behandlungseffekt wahrscheinlich unterschätzt.

Hinsichtlich der Auswahl der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

CA209-9LA

Die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 niedrigexprimierendem (PD-L1-Expression <50%) NSCLC im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie sind hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Krankheitscharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-70). Das mittlere Alter der Patient:innen im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie beträgt 65,0 Jahre und 64,0 Jahre im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie. Die Patient:innen sind in beiden Armen überwiegend männlich (72,9% im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie, 71,1% im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie), weisen zu 65,4% (im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie) bzw. 67,2% (im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie) einen ECOG-PS von 1 auf und sind überwiegend ehemalige/aktive Raucher:innen (87,4% Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie, 87,2% Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie). Knapp zwei Drittel der Patient:innen in beiden Armen weisen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf (69,1% im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie, 68,1% im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie) und mit 92,7% im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie und 94,5% im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie befindet sich der überwiegende Teil der Patient:innen im metastasierten Stadium.

Bei Konzeption des Studiendesigns und Studienstarts der CA209-9LA-Studie empfahlen relevante Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab als Erstlinientherapie für Patient:innen mit NSCLC ohne behandelbare Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus. Somit entsprach die in der CA209-9LA-Studie verabreichte Vergleichstherapie dem damaligen deutschen Versorgungskontext. Insgesamt ist die relevante Patientenpopulation in der CA209-9LA-Studie mit typischen Patient:innen in Deutschland vergleichbar, sodass sich die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Erläuterungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der POSEIDON-Studie stehen im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-72: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich (POSEIDON, CA209-9LA)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-19						
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie							
CA209-9LA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab [59]							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSEIDON

Das Verzerrungspotenzial für die POSEIDON-Studie ist in Abschnitt 4.3.1.2.2 beschrieben und wurde als niedrig eingestuft.

CA209-9LA

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft [59].

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Mortalität	Symptomatik und Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
POSEIDON	ja	ja ^a	ja ^a	ja
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				

Studie	Mortalität	Symptomatik und Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
CA209-9LA	ja	nein ^b	nein ^b	ja
Indirekter Vergleich				
POSEIDON vs. CA209-9LA	ja	nein ^b	nein ^b	ja ^c
<p>Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Nivolumab [59]</p> <p>a: Die Ergebnisse der Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.</p> <p>b: Da die Endpunkte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden (Begründung siehe der Tabelle nachfolgenden Text), wurden sie nicht berichtet.</p> <p>c: Es werden ausschließlich die Gesamtraten UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch aufgrund von UE dargestellt. Spezifische UE werden aufgrund von fehlender Vergleichbarkeit nicht dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Eingeschlossene Endpunkte in den indirekten Vergleich

Im Folgenden wird die Eignung der POSEIDON- und der CA209-9LA-Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Endpunktebene geprüft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Der unmittelbar patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben wurde sowohl in der POSEIDON-Studie als auch in der CA209-9LA-Studie erhoben und berichtet. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für die CA209-9LA-Studie im Verum-Arm 14,09 Monate und im Vergleichsarm 10,22 Monate. Für die POSEIDON-Studie betrug sie im Verum-Arm 13,11 Monate und im Vergleichsarm 11,35 Monate. Damit sind die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben vergleichbar und der Endpunkt wird für den adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie herangezogen.

Morbidität

Symptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 sowie zum Gesundheitszustand anhand des PGIC wurden ausschließlich in der POSEIDON-Studie erhoben. In der CA209-9LA-Studie wurde die Symptomatik anhand des LCSS erhoben. Da für diese Endpunkte keine Daten aus beiden Studien vorlagen, ist für diese Endpunkte jeweils kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS wurde in beiden Studien erhoben. Allerdings unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich zwischen den Studien. Aus diesem Grund wird kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Endpunkte zur Sicherheit wurden sowohl in der POSEIDON-Studie als auch in der CA209-9LA-Studie erhoben.

In der CA209-LA-Studie wurden unerwünschte Ereignisse erfasst, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patient:innen noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Versterben ohne unerwünschte Ereignisse wurden die Patient:innen zum Todeszeitpunkt zensiert. Die tatsächlichen Beobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse sind für die CA209-LA-Studie nicht bekannt.

In die POSEIDON-Studie gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie oder platinbasierte Chemotherapie) oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliativer Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse betrug 7,79 Monate für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. 5,55 Monate für platinbasierte Chemotherapie.

Aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen Operationalisierungen wird ein adjustierter indirekter Vergleich für die unerwünschten Ereignisse durchgeführt, um neben der Mortalität auch Aspekte der Sicherheit vergleichend bewerten zu können. Aufgrund des nicht auszuschließenden möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzials wird der adjustierte indirekte Vergleich allerdings jeweils auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse beschränkt und nur ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt. Es erfolgt kein detaillierter Vergleich auf Ebene der einzelnen SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Ein Vergleich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, d. h. der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, ist aufgrund der studienindividuellen Definition nicht zielführend. Zudem wurde für die CA209-9LA-Studie keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vorgelegt, sodass keine abschließende Beurteilung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse möglich ist.

4.3.2.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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.**

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

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, CA209-9LA)

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	CTx	Nivolumab + Ipilimumab + CTx
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	POSEIDON	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
1	CA209-9LA		•	•
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

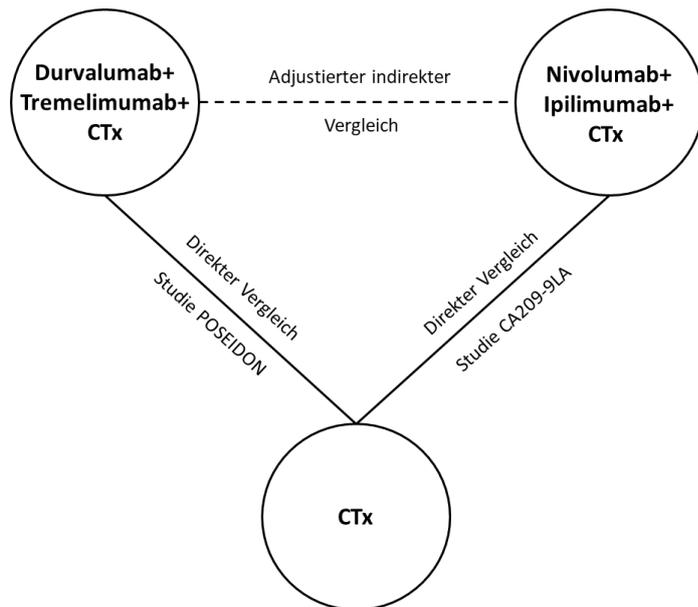


Abbildung 100: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesamtüberleben (POSEIDON, CA209-9LA)

Studie	Operationalisierung
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-21
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
CA209-9LA	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patient:innen ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patient:innen noch am Leben waren. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das <i>Hazard Ratio</i> (HR) von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber des Komparators mittels eines Cox-Modells herangezogen. Zusätzlich wurden das mediane Überleben und die Überlebensraten gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.
Die Angaben zur Studie CA209-9LA ergeben sich aus dem Modul 4 zu Nivolumab [57].	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
CA209-9LA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Angaben zur Studie CA209-9LA ergeben sich aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab [59]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSEIDON

Sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 4-22).

CA209-9LA

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft [59].

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

Ergebnis der POSEIDON-Studie:

Das Ergebnis zum Gesamtüberleben in der POSEIDON-Studie für die Population mit einer PD-L1-Expression <50% befindet sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Ergebnisse der CA209-9LA-Studie:

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx			CTx			Behandlungseffekt Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
OS	262	137 (52,3)	16,16 [13,77; 20,53]	235	167 (71,1)	10,25 [8,67; 12,22]	0,61 [0,49; 0,77] <0,0001

Datenschnitt: 09. März 2020
a: Effekt und KI: unstratifiziertes *Cox-Proportional-Hazards*-Modell; p-Wert: unstratifizierter *Log-Rank*-Test
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie CA209-9LA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p<0,0001)

In Abbildung 101 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

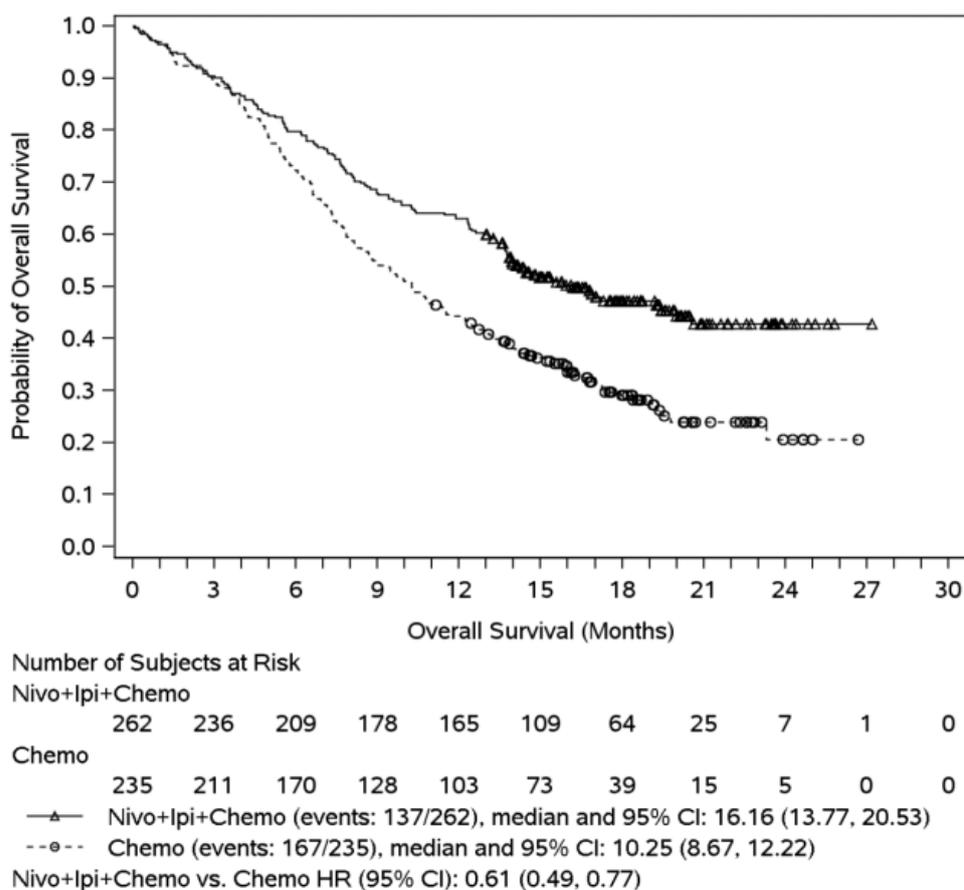


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Da jeweils nur eine relevante Studie für den indirekten Vergleich vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Ergebnis zum adjustierten indirekten Vergleich der Mortalität zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie

Tabelle 4-78: Ergebnis zu Gesamtmortalität im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + CTx und Nivolumab + Ipilimumab + CTx (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx vs. CTx (CA209-9LA)	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
OS	0,80 [0,66; 0,97]; 0,0259	0,61 [0,49; 0,77]; <0,0001	1,31 [0,98; 1,76]; 0,0734
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 1,31 [0,98; 1,76]; p=0,0734) zwischen beiden Therapieregimen.

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 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, CA209-9LA)

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	CTx	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	POSEIDON	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
1	CA209-9LA		•	•
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

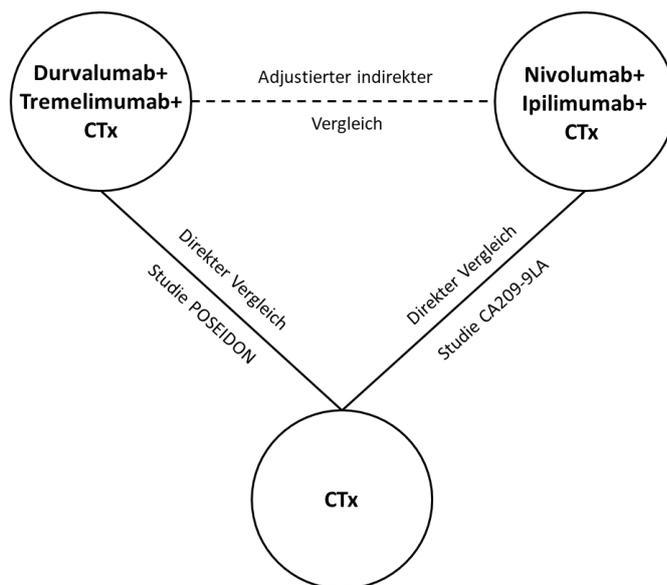


Abbildung 102: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte (POSEIDON, CA209-9LA)

Studie	Operationalisierung
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
POSEIDON	<p>Siehe Tabelle 4-41</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
CA209-9LA	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE):</p> <p>Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patient:innen ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patient:innen noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Versterben ohne UE werden die Patient:innen zum Todeszeitpunkt zensiert.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) • Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war

- ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, die Studienteilnehmer:innen/Patient:innen gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z. B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): Die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen).

Nach Vorgabe des Sponsors (Bristol-Myers-Squibb [BMS]) waren auch absichtliche Überdosierung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch die Patientin oder den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.

SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.

- UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)

Der Therapieabbruch ist im Behandlungsarm Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie als Therapieabbruch aller Wirkstoffe definiert (primäre Definition), da das Therapieprinzip der Immunonkologie weitergeführt wird, wenn die Therapie mit nur einem der beiden Immunonkologika (Ipilimumab) oder nur mit platinbasierter Chemotherapie abgebrochen wird.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.0 des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1.

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und das HR von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie gegenüber Komparator mittels eines Cox-Modells herangezogen.

Die Analyse bezieht alle Patient:innen der Teilpopulation PD-L1 <50% ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.

Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Analyse eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle *Preferred Terms*, die Progress oder Metastase oder NSCLC enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patient:innen frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten des NSCLC zuzuordnen sind. Diejenigen *Preferred Terms*, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

Folgende *Preferred Terms* aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des NSCLC darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt:

- o *Malignant Neoplasm Progression* (Progression einer bösartigen Neubildung)
- o *Metastases to Kidney* (Nierenmetastasen)
- o *Metastases to Meninges* (Hirnhautmetastasen)
- o Lymphangiosis carcinomatosa
- o *Metastases to Bone* (Knochenmetastasen)
- o *Metastases to Central Nervous System* (Metastasen im Zentralnervensystem)

Studie	Operationalisierung
	o <i>Metastases to Spine</i> (Wirbelsäulenmetastasen) o <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
Die Angaben zur Studie CA209-9LA ergeben sich aus dem Modul 4 zu Nivolumab [57]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, CA209-9LA)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig/hoch
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
CA209-9LA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Die Angaben zur Studie CA209-9LA ergeben sich aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab [57]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSEIDON-Studie

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird als niedrig bzw. hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 4-42).

CA209-9LA

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeitsendpunkte wird als hoch eingestuft [59].

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

Ergebnisse der POSEIDON-Studie:

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten UE, SUE, schweren UE sowie zu den Abbrüchen aufgrund von UE in der POSEIDON-Studie für die Population mit einer PD-L1-Expression <50% befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.6.1.

Ergebnisse der CA209-9LA-Studie:

Tabelle 4-82: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Studie	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx vs. CTx
	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
UE	260	259 (99,6)	0,13 [0,13; 0,23]	227	222 (97,8)	0,20 [0,13; 0,30];	1,19 [0,99; 1,42] 0,0606
Behandlungs- abbruch aufgrund UE	260	82 (31,5)	NE	227	32 (14,1)	NE	1,98 [1,31; 2,99]; 0,0009
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	260	201 (77,3)	2,83 [1,94; 3,45]	227	87 (38,3)	3,71 [2,76; 5,59]	1,27 [1,02; 1,58]; 0,0314
SUE	260	169 (65,0)	5,09 [3,55; 7,26]	227	98 (43,2)	11,17 [6,80; NB]	1,52 [1,18; 1,95]; 0,0010
Datenschnitt: 09. März 2020 Die Angaben zu der Studie CA209-9LA ergeben sich aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Nivolumab [59]. a: Vermutlich unstratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazards-Modell</i> (nach Brookmeyer und Crowley); p-Wert: vermutlich unstratifizierter <i>Log-Rank-Test</i> b: Therapieabbruch mindestens eines Wirkstoffes im Nivolumab + Ipilimumab + CTx (2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)-Arm Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,19 [0,99; 1,42]; p=0,0606)

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,98 [1,31; 2,99]; p=0,0009).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,27 [1,02; 1,58]; p=0,0314).

In Abbildung 103 bis Abbildung 106 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie. (HR [95%-KI]: 1,52 [1,18; 1,95]; p=0,0010).

Figure 110.3:
Kaplan-Meier Plot of Time to any - Adverse Events - Excluding Progression Terms -
All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

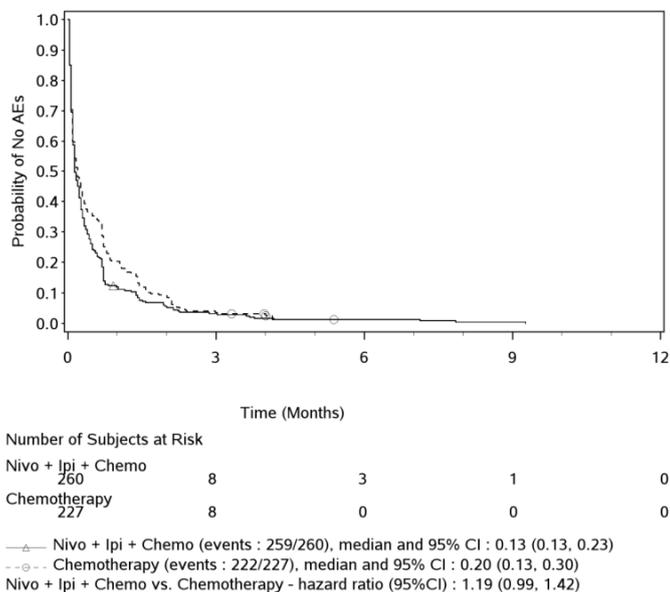


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Kaplan-Meier Plot of Time to any - AEs Leading to Discontinuation of Nivo or Ipi or Chemo or All Possible Subsets of Treatments - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

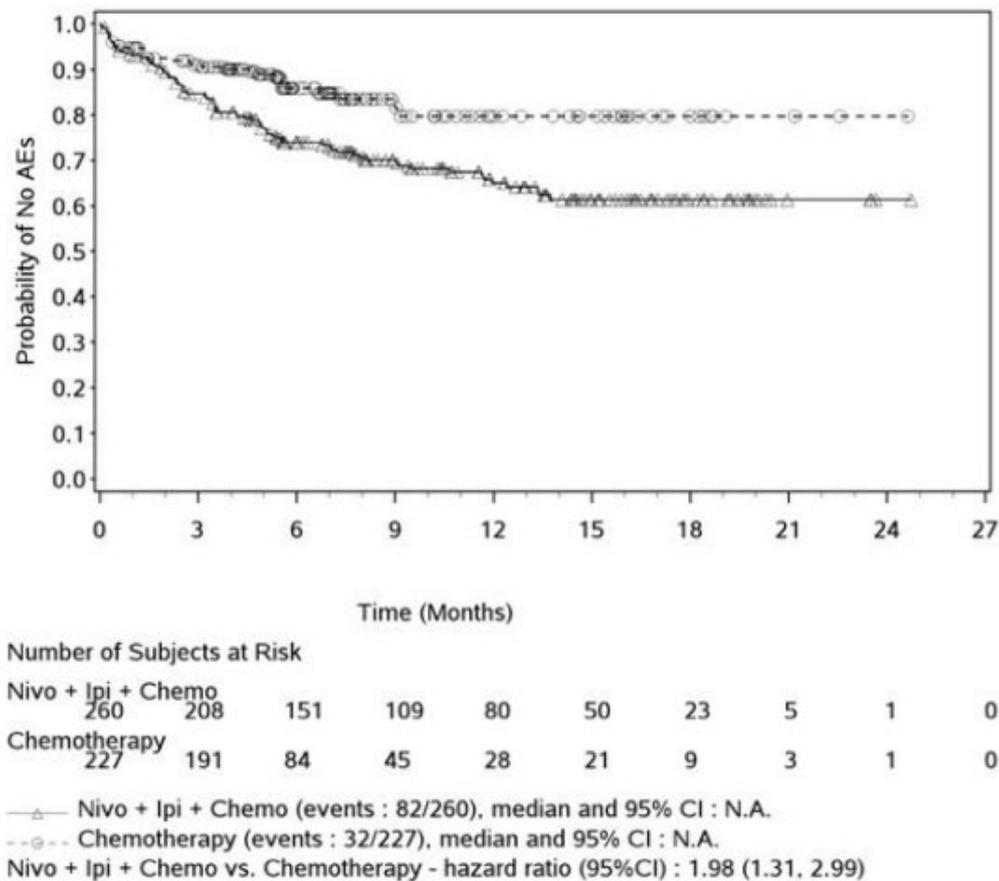


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch aufgrund UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Figure 110.5:
Kaplan-Meier Plot of Time to any - Adverse Events with CTCAE Grade 3-4-5 -
Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global
Population

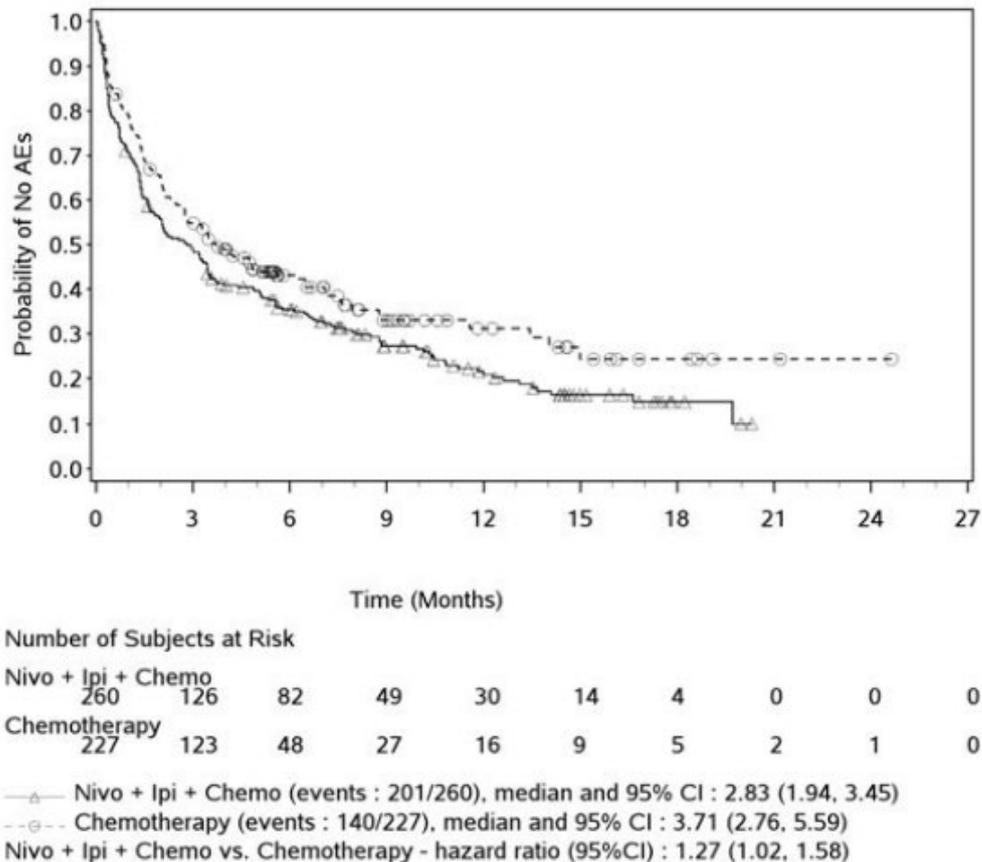


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression < 50%, Datenschnitt: 09. März 2020).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Kaplan-Meier Plot of Time to any - Serious Adverse Events - Excluding Progression Terms - All Treated Subjects with PD-L1 < 50%, Global Population

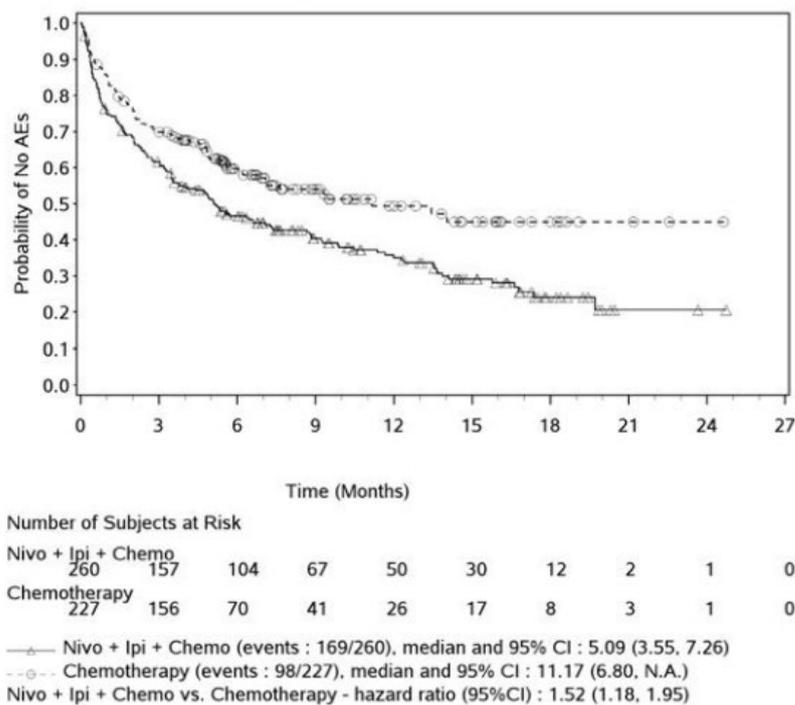


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für SUE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CA209-9LA; Population mit einer PD-L1-Expression <50%, Datenschnitt: 09. März 2020).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Da jeweils nur eine relevante Studie für den indirekten Vergleich vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse zum adjustierten indirekten Vergleich zu unerwünschten Ereignissen zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie

Tabelle 4-83: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx vs. CTx (CA209-9LA)	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen CTx
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
UE	1,09 [0,91; 1,31]; 0,3370	1,19 [0,99; 1,42]; 0,0606	0,92 [0,71; 1,18]; 0,502
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,07 [0,69; 1,70]; 0,7526	1,98 [1,31; 2,99]; 0,0009	0,54 [0,29; 0,996]; 0,0484
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,00 [0,80; 1,26]; 0,9775	1,27 [1,02; 1,58]; 0,0314	0,79 [0,57; 1,08]; 0,137
SUE	1,17 [0,87; 1,57]; 0,3127	1,52 [1,18; 1,95]; 0,0010	0,77 [0,52; 1,13]; 0,186

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigen in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, auf die Gesamtrate SUE und auf die Gesamtrate schwere unerwünschte Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede. In Bezug auf den Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,996]; p=0,0484).

4.3.2.1.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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.

Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Daher besitzen indirekte Vergleiche bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine limitierte Aussagesicherheit. Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche sind folglich nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Aus diesem Grund wird von der Untersuchung weiterer potenzieller Effektmodifikatoren im Rahmen einer Subgruppenanalyse abgesehen.

Für die Population mit einer PD-L1-Expression <50% der POSEIDON-Studie sind die Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

4.3.2.1.5 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

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).

A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON)

Quellen:

- Studienbericht [45, 46]
- Studienpublikationen [47]
- Studienregistereinträge [48-50]
- Zusatzauswertungen [51]

A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combination with Chemotherapy vs. Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 9LA)

Quellen:

- Modul 4 [57]
- IQWiG-Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung [59, 60]

- Studienpublikationen [42, 55, 56]
- Studienregistereinträge [52-54]
- Zusatzauswertungen [66]

4.3.2.2 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
POSEIDON (D419MC00004)	ja	ja	laufend	<u>Studienbeginn:</u> 01. Juni 2017 <u>1. Datenschnitt:</u> 12. März 2021 <u>Weitere Datenschnitte:</u> 24. Juli 2019 (für PFS) 12. März 2021 (für PFS2, ORR und PRO-Endpunkte) 25. Oktober 2021 (für UE, Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥ 3), UESI, UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)) 11. März 2022 (für OS, SUE und SUESI) <u>Geplantes Studienende:</u> 28. Mai 2025	<u>Arm 1:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen (21 Tage) in Kombination mit Tremelimumab 75 mg i.v. alle 3 Wochen (21 Tage) mit platinbasierter Chemotherapie ^a für 4 Zyklen; eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg ^{b,c} sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden <u>Arm 2:</u> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen, für 4 Zyklen mit platinbasierter Chemotherapie ^a (4 Zyklen) <u>Arm 3:</u> platinbasierte Chemotherapie ^a
<p>a: Nab-Paclitaxel + Carboplatin (platteneithelial und nicht-platteneithelial) oder Gemcitabin + Cisplatin/Carboplatin (platteneithelial) oder Pemetrexed + Cisplatin/Carboplatin (nicht-platteneithelial)</p> <p>b: Sollte es zu Dosisverzögerung(en) kommen, kann nach Woche 16 eine fünfte Dosis Tremelimumab parallel zu Durvalumab gegeben werden.</p> <p>c: Wenn Patient:innen weniger als 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie erhalten, sollten die verbleibenden Zyklen Tremelimumab (bis zu insgesamt 5) parallel zu IMFINZI nach der platinbasierten Chemotherapie-Phase gegeben werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-84 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-84 hat den Stand vom 23. Januar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-84 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich wurde am 23. Januar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 882 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate (114) zunächst auf Grundlage von Titel und *Abstract* nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die bibliografische

Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel einen relevanten Treffer, die der POSEIDON-Studie zuzuordnen ist.

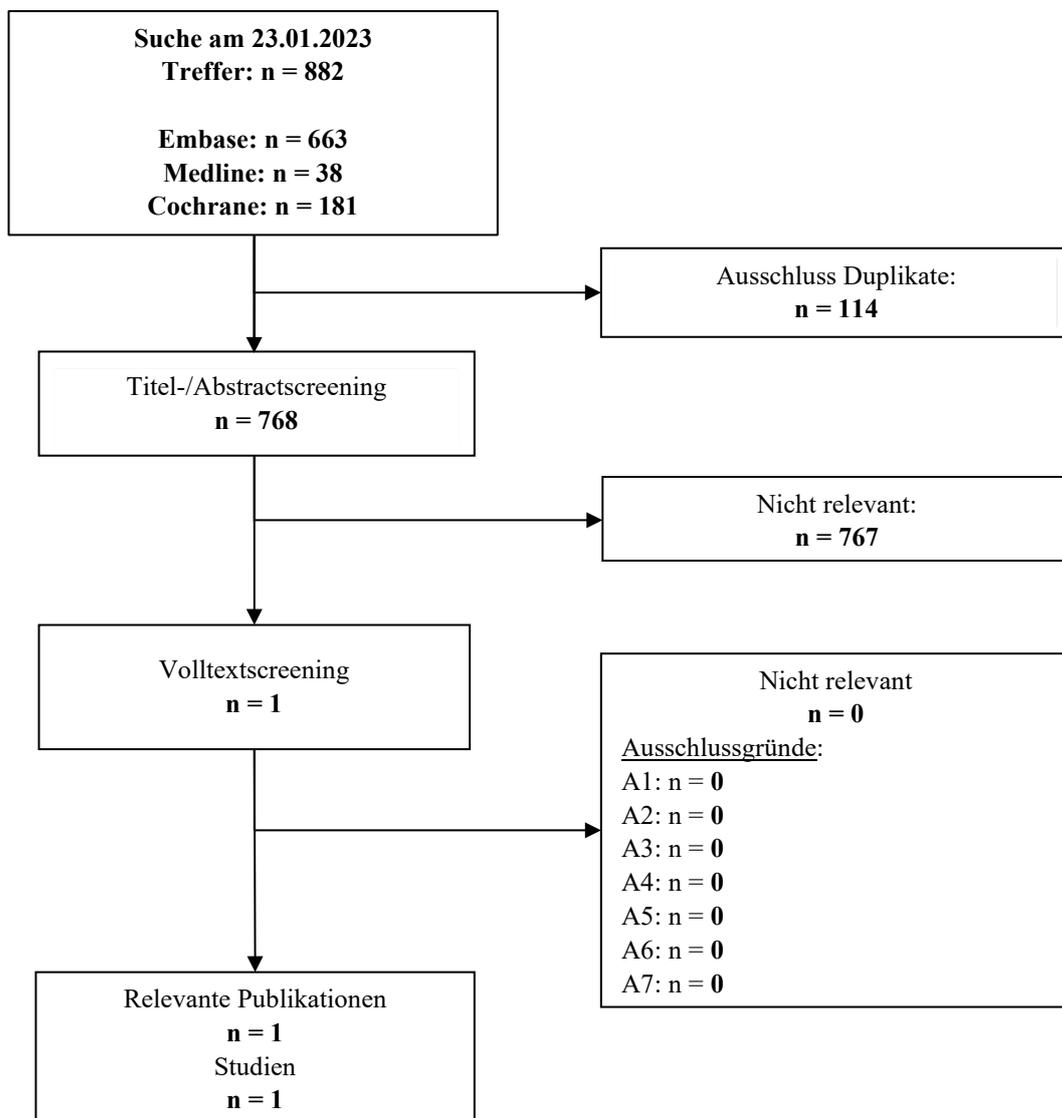


Abbildung 107: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich wurde am 24. Januar 2023 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.588 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate (347) zunächst auf Grundlage von Titel und *Abstract* nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Dabei wurden 1.233 Publikationen als nicht relevant eingestuft und

ausgeschlossen. Die verbleibenden 8 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Anhand der Volltexte konnten keine weiteren Publikationen ausgeschlossen werden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab somit für die zweckmäßige Vergleichstherapie 8 relevante Treffer, die der KEYNOTE-042-Studie und der KEYNOTE-024-Studie zugeordnet waren.

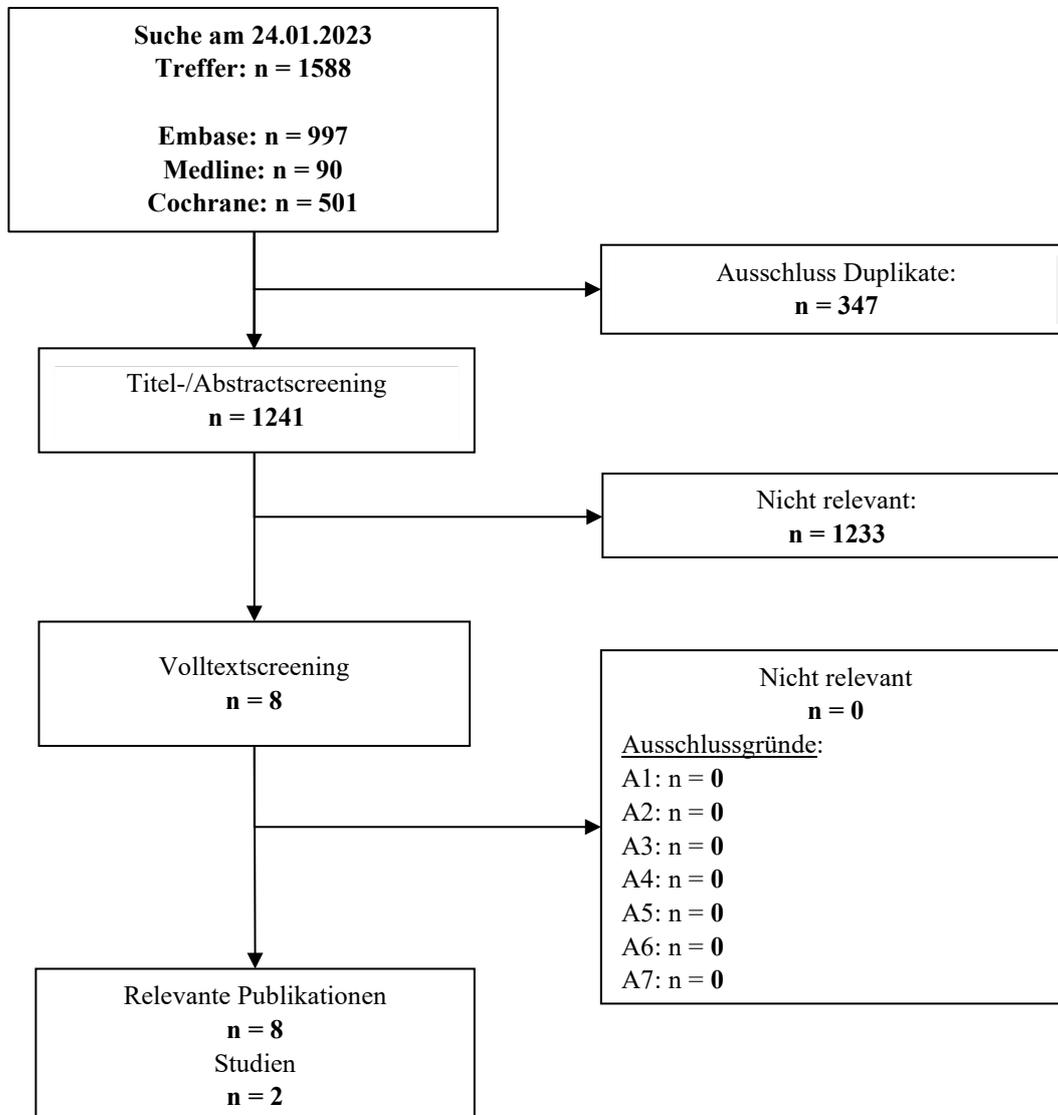


Abbildung 108: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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 4-9) 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 4-86: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank 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)
POSEIDON (D419MC00 004)	ClinicalTrials.gov NCT03164616 [48] EU-CTR EudraCT-Nr. 2017-000920-81 [49] WHO-ICTRP NCT03164616 [50]	ja	ja [47]	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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich.

Tabelle 4-87: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE-024	Clinicaltrials.gov NCT02142738 [67] EU-CTR EudraCT-Nr. 2014-000323-25 [68]	nein	ja [44, 69-72]	laufend
KEYNOTE-042	Clinicaltrials.gov NCT02220894 [73] NCT03850444 [74] EudraCT EudraCT-Nr. 2014-001473-14 [75] WHO-ICTRP EUCTR2014-001473-14-SE [76]	nein	ja [43, 77, 78]	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.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Studienregistersuche ergab zwei relevante RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-86 und Tabelle 4-87 haben, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-86 haben den Stand vom 23. Januar 2023 und in Tabelle 4-87 vom 24. Januar 2023.

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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 4-9) 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 4-88: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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)
Nicht zutreffend				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte POSEIDON-Studie.

Tabelle 4-89: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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)
KEYNOTE-024	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) [79] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671) [80] IQWiG-Nutzenbewertung (A17-06) [81, 82] IQWiG-Nutzenbewertung (A21-69) [83]	nein	ja	ja

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)
KEYNOTE-042	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) [84] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) [85] Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-671) [80] IQWiG-Nutzenbewertung (A19-30) [86, 87] IQWiG-Nutzenbewertung (A19-31) [88, 89] IQWiG-Nutzenbewertung (A21-69) [83]	nein	ja	ja
KEYNOTE-042 -CHINA	Nicht zutreffend	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 wurden relevante Dokumente auf der Internetseite des G-BA identifiziert (Modul 4, IQWiG-Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89 haben, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-88 haben den Stand vom 23. Januar 2023, die Angaben in Tabelle 4-89 den Stand vom 24. Januar 2023.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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 4-90: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
POSEIDON (D419MC00004)	ja	ja	nein	ja [45, 46]	ja [48-50]	ja [47]
KEYNOTE-024	nein	nein	ja	nein	ja [44, 69-72]	ja [43, 44, 69-71]
KEYNOTE-042	nein	nein	ja	nein	ja [43, 77, 78]	ja [72, 77, 78]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.2.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

*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.***

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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.

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

Tabelle 4-91: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-14					
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
KEYNOTE-024	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patient:innen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) ^c ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS ≤ 1 , ohne vorangegangene systemische Therapie ^b	Pembrolizumab (N=154) platinbasierte Chemotherapie (N=151)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression (oder darüber hinaus, solange die Patientin/der Patient davon profitiert), inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüfer:in/des Prüfer:in oder der Patientin/des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab ^e	42 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 09/2014-05/2016 ^f	Primär: PFS Sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	Datenschnitte: 09. Mai 2016- 10. Juli 2017 (finale Gesamtüberleben Analyse) 01. Juni 2020: (5-Jahres-Gesamtüberleben Analyse)	
KEYNOTE-042 [§]	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patient:innen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) ^c ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS ≤ 1 , ohne vorangegangene systemische Therapie ^b	Pembrolizumab (N=637) platinbasierte Chemotherapie (N=637) davon relevante Teilpopulation ^c : Pembrolizumab (n=299) platinbasierte Chemotherapie (n=300)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin/des Prüfers oder der Patientin/des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab ^e Beobachtung: endpunktspezifisch ^d , maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	196 Zentren in: 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,	Primär: Gesamtüberleben Sekundär: PFS, ORR, UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ <i>cross-over</i> etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. <i>Run-in</i> , Behandlung, Nachbeobachtung>	Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam 11/2014-laufend Datenschnitte: 26.02.2018 04.09.2018 (finale PFS-Analyse)	

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte ^a
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den Modulen bzw. aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab[83].</p> <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Ohne vorangehende systemische Therapie des metastasierten NSCLC-Stadiums (KEYNOTE-024) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium (KEYNOTE-042).</p> <p>c: Für den indirekten Vergleich wurde wegen der Vergleichbarkeit der Studien eine Teilpopulation der gesamten Studienpopulation betrachtet. Diese Teilpopulation berücksichtigt die Patient:innen mit PD-L1 hoch-exprimierendem NSCLC ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation (WT; PD-L1-Expression $\geq 50\%$, PD-L1 IHC 22C3-Test).</p> <p>d: Endpunktspezifische Angaben werden in den Abschnitten zu den relevanten Endpunkten beschreiben.</p> <p>e: Patient:innen im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüfer:in bzw. des Prüfer:in neu beginnen („second course phase“). Es ist davon auszugehen, dass in der gesamten Studienpopulation nur <5% der Patient:innen (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) die „second course phase“ erreicht haben.</p> <p>f: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimanalyse (09. Mai 2016) beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patient:innen im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p> <p>g: Es gibt noch die Studie KEYNOTE-042 – CHINA, da für diese aber keine Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1 $\geq 50\%$) vorliegen, wird diese Studie im Folgenden nicht betrachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Intervention	Brückenkompator	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-69		
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie			
KEYNOTE-024	Pembrolizumab 200 mg i.v. (als 30-minütige Infusion) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>platinbasierte Kombinationschemotherapie^a für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p>Für Patient:innen mit Nicht Plattenepithelkarzinom:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v., Tag 1 eines 21- tägigen Zyklus + Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. oder Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i.v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>Für Patient:innen unabhängig von der Histologie:</p> <p>Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF, i.v., Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus + Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v., Tag 1 eines 21- tägigen Zyklus oder Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² KOF i.v., Tag 1 eines 21- tägigen Zyklus + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>Erhaltungsphase:</p> <p>Für Patient:innen mit Nicht Plattenepithelkarzinom:</p> <p>nach mindestens 4 Zyklen Carboplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Pemetrexed oder Paclitaxel + Carboplatin, war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i.v., am Tag 1 eines</p>	<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt – Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chemotherapie und/oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – systemische Therapie für Stadium IV NSCLC – CD137-Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpoint-Inhibitoren <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – andere Immuntherapien als Pembrolizumab – andere Chemotherapien – operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle – Lebendimpfstoffe – Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UE oder als

Studie	Intervention	Brückenkomparator	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfvarztes	Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie – Bisphosphonate oder anti-RANK-L-Inhibitoren ^b
KEYNOTE-042	Pembrolizumab 200 mg i.v. (als 30-minütige Infusion) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie^a für 4 bis maximal 6 Zyklen</p> <p>Für Patient:innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus + Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>Für Patient:innen unabhängig von der Histologie:</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus + Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>Erhaltungsphase:</p> <p>Für Patient:innen mit Nicht-Plattenepithelkarzinom:</p> <p>nach mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i.v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfvarztes</p>	<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt – Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt <p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor Entwicklung der metastasierten Erkrankung erfolgt sein <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – systemische Therapie gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC – CD137-Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpoint-Inhibitoren <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> – andere Chemo- oder Immuntherapien – Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle – Strahlentherapie – Lebendimpfstoffe – Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie

Studie	Intervention	Brückenkomparator	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<p>Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83].</p> <p>a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin/dem Prüfarzt patientenindividuell eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ausgewählt.</p> <p>b: Diese Therapien durften nur in der Studie fortgesetzt werden, falls der Therapiebeginn vor Studieneintritt lag.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=101	CTx N=97	Pembrolizumab N=154	CTx N=151	Pembrolizumab N=299	CTx N=300
Angaben zur Demografie^a						
Alter (in Jahren):						
MW (SD)	61,7 (8,7)	63,3 (9,3)	63,9 (10,1)	64,6 (9,5)	-	-
Median (Min-Max)	62,0 (34-81)	64,0 (39-80)	64,5 (33,0-90,0)	66,0 (38,0-85,0)	64,5 (33,0-90,0)	66,0 (38,0-85,0)
Geschlecht: n (%)						
Männlich	74 (73,3)	69 (71,1)	92 (59,7)	95 (62,9)	205 (69)	210 (70)
Weiblich	27 (26,7)	28 (28,9)	62 (40,3)	56 (37,1)	94 (31)	90 (30)
Ethnie: n (%)						
Weiß	55 (54,5)	44 (45,4)	125 (81,2)	126 (83,4)	-	-
Asiatisch	32 (31,7)	45 (46,4)	-	-	-	-
Andere	14 (13,7)	8 (8,2)	27 (17,5)	25 (16,6)	-	-
Unbekannt	-	-	2 (1,3)	0 (0,0)	-	-
Region: n (%)						
Europa	41 (40,6)	35 (36,1)	k. A.	k. A.	71 (24)	66 (22)
Rest der Welt	60 (59,4)	62 (63,9)	k. A.	k. A.	228 (76)	234 (78)

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

	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=101	CTx N=97	Pembrolizumab N=154	CTx N=151	Pembrolizumab N=299	CTx N=300
Raucher:innen: n (%)						
Aktive Raucher:innen	19 (18,8)	17 (17,5)	34 (22,1)	31 (20,5)	57 (19)	59 (20)
Ehemalige Raucher:innen	58 (57,4)	58 (59,8)	115 (74,7)	101 (66,9)	178 (60)	174 (58)
Nichtraucher:innen	24 (23,8)	21 (21,6)	5 (3,2)	19 (12,6)	64 (21)	67 (22)
Fehlend	0	1 (1,0)	-	-	-	-
Krankheitscharakteristika^a						
WHO/ECOG-PS: n (%)						
0: Normale Aktivität	30 (29,7)	37 (38,1)	54 (35,1)	53 (35,1)	96 (32)	91 (30)
1: Eingeschränkte Aktivität	71 (70,3)	59 (60,8)	99 (64,3)	98 (64,9)	203 (68)	209 (70)
Unbekannt	0	1 (1,0)	1 (0,6)	0 (0,0)		
Histologie: n (%)						
Plattenepithelkarzinom	36 (35,6)	32 (33,0)	29 (18,8)	27 (17,9)	107 (36)	114 (38)
Nicht- Plattenepithelkarzinom	65 (64,4)	64 (66,0)	125 (81,2)	124 (82,1)	192 (64)	186 (62)
Fehlend	0	1 (1,0)	-	-	-	-
Hirnmetastasen: n (%)						
Ja	10 (9,9)	11 (11,3)	18 (11,7)	10 (6,6)	19 (6)	15 (5)
Nein	91 (90,1)	86 (88,7)	136 (88,3)	141 (93,4)	280 (94)	284 (95)

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

	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx N=101	CTx N=97	Pembrolizumab N=154	CTx N=151	Pembrolizumab N=299	CTx N=300
Krankheitsschwere: n (%)						
III B	-	-	1 (0,6)	1 (0,7)	-	-
IV			153 (99,4)	150 (99,3)	-	-
IVA	48 (47,5)	46 (47,4)			-	-
IVB	53 (52,5)	50 (51,5)			-	-
Fehlend	-	1 (1,0)	-	-	-	-
Vorangegangene Therapien: n (%)						
Adjuvante Vortherapie	-	-	6 (3,9)	3 (2,0)	8 (3)	4 (1)
Neoadjuvante Vortherapie	-	-	3 (1,9)	1 (0,7)	1 (<1)	5 (2)
Radiotherapie	-	-	-	-	40 (13)	39 (13)
Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83]. a: Es werden für die POSEIDON-Studie/die KEYNOTE-Studien nur die Charakteristika gelistet, die in mehreren Studien vorhanden sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-94: Beobachtungsdauern der Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ – Studien für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	CTx	Pembrolizumab	CTx	Pembrolizumab	CTx
Behandlungsdauer (Wochen/Monate)^a						
	POSEIDON (Wochen)		KEYNOTE-024 (Monate)		KEYNOTE-042	
N	99	93	154	150	299	300
Median	32,1	18,0	7,0	3,5	k. A.	k. A.
Min; Max	1; 190	1; 150	0,0; 18,7	0,0; 16,8	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	59,4 (54,18)	23,8 (25,27)	6,8 (4,8)	4,0 (3,5)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben^b (Monate)						
N	101	97	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	15,93	10,61	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Min; Max	0,3; 55,8	0,0; 55,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^c (Monate)						
N	99	93	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median	8,97	5,72	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Min; Max	0,3; 55,6	0,2; 46,6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Die Angaben zu den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 ergeben sich aus den jeweiligen IQWiG-Nutzenbewertungen [81, 82, 86-89].						
a: POSEIDON: quellengemäße Angabe der Behandlungsdauer der Chemotherapie in Wochen; KEYNOTE-024: quellengemäße Angabe der Behandlungsdauer der Therapie in Monaten; zu der Behandlungsdauer der Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten vor.						
b: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des jeweiligen Ereignisses oder bis zur Zensurierung.						
c: POSEIDON: Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Minimum aus: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Datum des Starts der ersten Folgetherapie; Datum des Todes oder letztes Datum zu dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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.

Studiendesign

Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel POSEIDON

Das Design der POSEIDON-Studie wurde bereits in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042

Die Beschreibung der Studien wurde auf Basis des jeweiligen Moduls 4 und der IQWiG-Nutzenbewertungen vorgenommen [79, 81, 84-86, 88].

KEYNOTE-024

Die Studie KEYNOTE-024 ist eine offene, aktiv-kontrollierte, randomisierte und multizentrische internationale Phase-III-Zulassungsstudie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin nach Wahl der Prüffärztin/des Prüfarztes) mit entweder Pemetrexed (nur nicht-plattenepitheliales NSCLC) oder Gemcitabin, oder Paclitaxel mit Carboplatin bei erwachsenen Patient:innen mit metastasiertem PD-L1 hochexprimierendem (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) NSCLC in der Erstlinienbehandlung, deren Tumoren keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen.

Die in die KEYNOTE-024 eingeschlossenen Patient:innen mussten im UICC-Stadium IV sein und durften vor Studienbeginn keine systemische Chemotherapie erhalten haben. Sofern Patient:innen eine (neo)adjuvante kurative Therapie erhalten haben, musste das behandlungsfreie Intervall mindestens sechs Monate betragen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1), Histologie (nicht-plattenepithelial versus plattenepithelial) und geografischer Region (Ostasien versus Nicht-Ostasien) in den Pembrolizumab-Arm bzw. den Chemotherapie-Arm.

Insgesamt wurden 305 Patient:innen aus 146 Zentren und 16 Ländern in die Studie randomisiert: 154 Patient:innen in den Pembrolizumab-Arm und 151 Patient:innen in den Chemotherapie-Arm. Die erste Patientin/der erste Patient wurde am 05. September 2015 randomisiert.

Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1 , keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-PS von 0 oder 1, bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien v1.1, Patientin/Patient erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der Studie,

Patientin/Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn) konnten Patient:innen aus dem Chemotherapie-Arm mit Pembrolizumab behandelt werden. Bis zum Zeitpunkt des konfirmatorischen Datenschnitts vom 9. Mai 2016 hatten 66 Patient:innen (43,7%) aus dem Chemotherapie-Arm bei Krankheitsprogression eine Therapie mit Pembrolizumab erhalten.

Patient:innen im Pembrolizumab-Arm erhielten an Tag 1 in einem 21-Tage-Zyklus 200 mg Pembrolizumab intravenös. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens bzw. der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin/des Prüffarztes oder der Patientin oder des Patienten. Die Patient:innen, die nach mindestens sechs Monaten Behandlung ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen.

Im Chemotherapie-Arm standen fünf verschiedene platinbasierte Chemotherapien zur Auswahl:

- Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen
- Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen
- Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen
- Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen
- Paclitaxel 200 mg/m² alle 3 Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen

Pemetrexed durfte nur bei Patient:innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie angewendet werden. Diese Patient:innen konnten nach 4-6 Zyklen Chemotherapie optional eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen.

Im Chemotherapie-Arm wurden die Patient:innen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt.

Bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnten Patient:innen in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden.

Außerdem konnten Patient:innen in beiden Behandlungsarmen auch nach Krankheitsprogression die Studientherapie mit Pembrolizumab oder Chemotherapie fortsetzen, wenn sie einen klinischen Nutzen davon hatten und klinisch stabil waren (d. h. keine Zeichen oder Symptome einer Krankheitsprogression, keine rasche Krankheitsprogression oder eine alternative Behandlung erfordernder, fortschreitender Tumor, keine Verschlechterung des Allgemeinzustands nach ECOG).

Das primäre Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patient:innen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression aufweisen (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) anhand des primären Endpunkts PFS.

Endpunkte der Studie waren:

- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben
- Objektive Ansprechrate
- Zeit bis zur Verschlechterung der patientenberichteten Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13
- Verträglichkeit

Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Ergebnisse von Pembrolizumab im Modul 4 vom 09. Februar 2017 stützen sich auf die Analysen zum konfirmatorischen Datenschnitt (Interimanalyse II) vom 09. Mai 2016 der KEYNOTE-024. Dies entspricht dem Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse und der ersten OS-Interimanalyse und dem in der Nutzenbewertung als relevant eingestuften Datenschnitt. Dieser wird folglich auch als relevanter Datenschnitt für den indirekten Vergleich herangezogen.

Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Chemotherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde die Studie zum Zeitpunkt der konfirmatorischen Analyse (Interimanalyse II) beendet. Alle Patient:innen unter einer platinbasierten Chemotherapie im Chemotherapie-Arm konnten folglich mit Pembrolizumab behandelt werden.

KEYNOTE-042

Die Studie KEYNOTE-042 ist eine offene, aktiv-kontrollierte, randomisierte und multizentrische internationale Phase-III-Zulassungsstudie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit anhand des Gesamtüberlebens einer Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin mit entweder Pemetrexed oder Paclitaxel) bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PD-L1-positivem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 1\%$), deren Tumoren keine EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen. Die in die KEYNOTE-042 eingeschlossenen Patient:innen durften vor Studienbeginn keine systemische Chemotherapie erhalten haben. Sofern Patient:innen eine (neo)adjuvante kurative Therapie erhalten haben, musste das behandlungsfreie Intervall mindestens sechs Monate betragen. Für die Ergebnisse des hier dargestellten indirekten Vergleichs wird die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; PD-L1-Expression $\geq 50\%$) NSCLC betrachtet, deren Ergebnisse publiziert wurden [77].

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1), Histologie (nicht-plattenepithelial versus plattenepithelial), geografischer Region (Ostasien versus Nicht-Ostasien) und PD-L1-Expression (PD-L1-Expression <50% versus PD-L1-Expression \geq 50%) in den Pembrolizumab-Arm bzw. den Chemotherapie-Arm.

Insgesamt wurden 1.274 Patient:innen aus 213 Zentren und 32 Ländern in die Studie randomisiert: 637 Patient:innen in den Pembrolizumab-Arm und 637 Patient:innen in den Chemotherapie-Arm.

Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad \leq 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-PS von 0 oder 1, bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, Patient:in erhielt keine andere Therapie außer der platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient:in erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn) konnten Patient:innen aus dem Chemotherapie-Arm mit Pembrolizumab behandelt werden.

Patient:innen im Pembrolizumab-Arm erhielten an Tag 1 in einem 21-Tage-Zyklus 200 mg Pembrolizumab intravenös. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Prüfer:in bzw. des Prüfer:in oder der Patientin/des Patienten.

Im Chemotherapie-Arm standen zwei verschiedene platinbasierte Chemotherapien zur Auswahl:

- Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen und Paclitaxel 200 mg/m² alle 3 Wochen
- Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen und Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen

Die Patient:innen im Chemotherapie-Arm wurden mit der jeweiligen platinbasierten Chemotherapie bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt.

Außerdem konnten Patient:innen in beiden Behandlungsarmen auch nach Krankheitsprogression die Studientherapie mit Pembrolizumab oder Chemotherapie fortsetzen, wenn sie einen klinischen Nutzen davon hatten und klinisch stabil waren (d. h. keine Zeichen oder Symptome einer Krankheitsprogression, keine rasche Krankheitsprogression oder eine alternative Behandlung erfordernder, fortschreitender Tumor, keine Verschlechterung des Allgemeinzustands nach ECOG).

Das primäre Ziel der Studie KEYNOTE-042 war die Bewertung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Chemotherapie bei nicht-vorbehandelten, PD-L1-positiven, erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC anhand des Gesamtüberlebens.

Endpunkte der Studie waren:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Objektive Ansprechrates
- Verträglichkeit

Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Ergebnisse von Pembrolizumab stützen sich auf die Analysen der Interimanalyse II des Datenschnitts vom 26. Februar 2018 der KEYNOTE-042. Dieser Datenschnitt gilt als konfirmatorischer Datenschnitt, da die Endpunkte OS und PFS zu diesem Zeitpunkt final waren und die Daten bei der EMA für die Zulassung eingereicht wurden und folglich als für die Nutzenbewertung relevanter Datenschnitt gelten. Dieser wird somit auch als relevanter Datenschnitt für den indirekten Vergleich herangezogen.

Studienpopulation/relevante Teilpopulation (Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel POSEIDON

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, Ethnie und Raucherstatus waren die Behandlungsarme vergleichbar. Das mittlere Alter im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie lag bei 61,7 Jahren und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie bei 63,3 Jahren. In beiden Behandlungsarmen war die überwiegende Mehrheit der Patient:innen männlich: im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie 73,3% der Patient:innen und im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie 71,1% der Patient:innen. Zudem war etwa die Hälfte der Patient:innen weißer Abstammung (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 54,5% und platinbasierte Chemotherapie: 45,4%). Bezüglich des Raucherstatus handelte es sich bei einem Großteil der Patient:innen um ehemalige oder aktive Raucher:innen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 76,2% und platinbasierte Chemotherapie: 77,3%).

Auch die Krankheitscharakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie wiesen 70,3% der Patient:innen zu *Baseline* einen ECOG-PS von 1 auf, im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie-Arm waren es 60,8%. Bei einem Großteil der Patient:innen konnten keine Hirn/ZNS-Metastasen (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 90,1% und platinbasierte Chemotherapie: 88,7%) nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Stratifizierungsfaktoren Histologie und Krankheitsschwere waren die Behandlungsarme ebenfalls vergleichbar. Etwa ein Drittel der Patient:innen wies ein Plattenepithelkarzinom auf (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 35,6% und platinbasierte Chemotherapie: 33,0%) und etwa die Hälfte der Patient:innen befand sich im Krankheitsstadium IVA (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: 47,5% und platinbasierte Chemotherapie: 47,4%).

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042***KEYNOTE-024***

Die Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und im Chemotherapie-Arm waren hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Charakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter der Patient:innen betrug 63,9 Jahre im Pembrolizumab-Arm und 64,6 Jahre im Chemotherapie-Arm. Knapp 60% der Patient:innen in der Studie waren Männer. Der Anteil an kaukasischen Patient:innen war mit 81,2% im Pembrolizumab-Arm und 83,4% im Chemotherapie-Arm sehr hoch. Die Mehrheit der Patient:innen (64,3% im Pembrolizumab-Arm, 64,9% im Chemotherapie-Arm) hatte einen ECOG-PS von 1. Im Pembrolizumab-Arm befanden sich mit 22,1% ähnlich viele aktive Raucher:innen wie im Chemotherapie-Arm (20,5%), der Anteil an ehemaligen Raucher:innen war im Pembrolizumab-Arm mit 74,7% etwas höher als im Chemotherapie-Arm (66,9%). Eine nicht-plattenepitheliale Histologie wiesen knapp 80% der Patient:innen in der Studie auf. Die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patient:innen hatte vor Studienbeginn keine adjuvante (96,1% im Pembrolizumab-Arm, 98,0% im Chemotherapie-Arm) oder neoadjuvante (98,1% im Pembrolizumab-Arm, 99,3% im Chemotherapie-Arm) Therapie erhalten. Bei 99,4% der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und 99,3% der Patient:innen im Chemotherapie-Arm waren Fernmetastasen nachweisbar, damit befanden sich die Patient:innen fast ausnahmslos im UICC-Stadium IV.

KEYNOTE-042

Die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 hochexprimierendem (WT; PD-L1-Expression $\geq 50\%$, 22C3-Test) NSCLC im Pembrolizumab-Arm und im Chemotherapie-Arm waren hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Krankheitscharakteristika vergleichbar. Das mediane Alter der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm betrug 64,5 Jahre und 66,0 Jahre im Chemotherapie-Arm. Die Patient:innen waren in beiden Armen überwiegend männlich (69% im Pembrolizumab-Arm, 70% im Chemotherapie-Arm), wiesen zu 68% (im Pembrolizumab-Arm) bzw. 70% (im Chemotherapie-Arm) einen ECOG-PS von 1 auf und waren überwiegend ehemalige (60% im Pembrolizumab-Arm, 58% im Chemotherapie-Arm) Raucher:innen. Aktive Raucher:innen waren zu 19% im Pembrolizumab-Arm und zu 20% im Chemotherapie-Arm vertreten. Aus europäischen Studienzentren kamen 24% der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und 22% im Chemotherapie-Arm. Knapp zwei Drittel der Patient:innen in beiden Armen wiesen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf (64% im Pembrolizumab-Arm, 62% im Chemotherapie-Arm).

Eignung der Studien für den indirekten Vergleich***Studiendesign***

Die Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 sind randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studien mit Zentren in Europa (darunter auch Deutschland), Asien-Pazifik, Südamerika (außer KEYNOTE-024) und Nordamerika (POSEIDON: 142 Zentren in 18 Ländern, KEYNOTE-024: 146 Zentren in 16 Ländern und KEYNOTE-042: 196 Zentren in 32 Ländern). Der Zeitraum der Studiendurchführung war vergleichbar, Start der POSEIDON-Studie war im Juni 2017, in der KEYNOTE-024 war der

Start im September 2014 und in der KEYNOTE-042 November 2014. Alle eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Wirkstoffes gegenüber platinbasierten Chemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit NSCLC.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der drei Studien sind ähnlich, vor allem hinsichtlich der NSCLC-Diagnose (Histologisch oder zytologisch dokumentierte, nicht auf heilende Operation oder Strahlentherapie ansprechende NSCLC-Erkrankung im Stadium IV), Vortherapie (keine vorherige Chemotherapie oder eine andere systemische Therapie für metastasiertes NSCLC), Krankheitsstadium und Krankheitschwere (siehe auch Tabelle 4-136, Tabelle 4-138 und Tabelle 4-139 in Anhang 4-E).

Die Patient:innen wurden jeweils 1:1 in die Behandlungsarme mit ähnlichen Stratifikationsfaktoren randomisiert. In der POSEIDON-Studie wurde eine Stratifizierung nach Histologie (nicht-plattenepithelial versus platten-epithelial), PD-L1-Expression im Tumorgewebe und Krankheitschwere (IVA vs. IVB) vorgenommen. Die Randomisierung in den KEYNOTE-Studien erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 versus 1), Histologie (plattenepithelial versus nicht-plattenepithelial) und geografischer Region (Ostasien versus Nicht-Ostasien), in der KEYNOTE-042 zusätzlich nach PD-L1-Expression (<50% versus ≥50%).

Ähnlichkeit des Brückenkomparators platinbasierte Chemotherapie in der POSEIDON-Studie und in den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042

Alle drei Studien haben als Vergleichsarm eine platinbasierte Chemotherapie. Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption der POSEIDON-Studie, der KEYNOTE-024-Studie und der KEYNOTE-042-Studie entsprach die platinbasierte Chemotherapie den Empfehlungen der damaligen Leitlinien sowie der damaligen klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. Dabei wurde, mit Ausnahme von Pemetrexed, nicht zwischen den einzelnen Chemotherapie-Kombinationen unterschieden. Des Weiteren unterstützt unter anderem die Publikation von Schiller et al. 2002 die Vergleichbarkeit platinbasierter Chemotherapien [64]. Somit können platinbasierte Chemotherapien als einheitlich adäquater Brückenkomparator betrachtet werden.

Patientenpopulation

Die POSEIDON-Studie und die KEYNOTE-Studien zeigten hinsichtlich der Patienten- (Alter, Geschlecht, Raucher:innen) und Krankheitscharakteristika (ECOG-PS, Hirnmetastasen, Krankheitschwere) weder im Interventions- noch im Komparator-Arm nennenswerte Unterschiede (siehe Tabelle 4-93). Die KEYNOTE-024-Studie hat im Vergleich zu den anderen Studien weniger Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom eingeschlossen (KEYNOTE-024: etwa 18% der Patient:innen, KEYNOTE-042 und POSEIDON: zwischen 33% und 38%). In der POSEIDON-Studie gibt es im Vergleich zur KEYNOTE-024-Studie weniger weiße Patient:innen (54,5% versus 81,2%), dafür gibt es in der POSEIDON-Studie mehr asiatische Patient:innen als in der KEYNOTE-024-Studie. In der KEYNOTE-042-Studie stammt etwa ein Viertel der Patient:innen aus Europa.

Fazit

Die drei Studien sowie die herangezogenen Endpunkte und Datenschnitte sind damit insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab durchführen zu können.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. (1997) [65] über den gemeinsamen Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie eignet sich somit für die Ableitung des Zusatznutzens. Hinsichtlich der Auswahl der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

KEYNOTE-042

Die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 hochexprimierendem (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) NSCLC im Pembrolizumab-Arm und im Chemotherapie-Arm waren hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Krankheitscharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-91). Das mittlere Alter der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm betrug 64,5 Jahre und 66,0 Jahre im Chemotherapie-Arm. Die Patient:innen waren in beiden Armen überwiegend männlich (69% im Pembrolizumab-Arm, 70% im Chemotherapie-Arm), wiesen zu 68% (im Pembrolizumab-Arm) bzw. 70% (im Chemotherapie-Arm) einen ECOG-PS von 1 auf und waren überwiegend ehemalige (60% im Pembrolizumab-Arm, 58% im Chemotherapie-Arm) Raucher:innen. Aktive Raucher:innen waren zu 19% im Pembrolizumab-Arm und zu 20% im Chemotherapie-Arm vertreten. Knapp zwei Drittel der Patient:innen in beiden Armen wiesen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf (64% im Pembrolizumab-Arm, 62% im Chemotherapie-Arm).

Bei Konzeption des Studiendesigns und Studienstart der Studie KEYNOTE-042 empfahlen relevante Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab als Erstlinientherapie für Patient:innen mit NSCLC ohne behandelbare Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus. Somit entsprach auch die in der KEYNOTE-042 verabreichte Vergleichstherapie dem damaligen deutschen Versorgungskontext. Insgesamt ist die relevante Patientenpopulation in der Studie KEYNOTE-042 mit typischen Patient:innen in Deutschland vergleichbar, sodass sich die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

KEYNOTE-024

Die Teilpopulation der Patient:innen mit PD-L1 hochexprimierendem (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) NSCLC im Pembrolizumab-Arm und im Chemotherapie-Arm waren hinsichtlich der demografischen und allgemeinen Krankheitscharakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-93). Das mittlere Alter der Patient:innen im Pembrolizumab-Arm betrug 64,5 Jahre und 66,0 Jahre im Chemotherapie-Arm. Die Patient:innen waren in beiden Armen überwiegend männlich (59,7% im Pembrolizumab-Arm, 70% im Chemotherapie-Arm), wiesen zu 64,3% (im Pembrolizumab-Arm) bzw. 64,9% (im Chemotherapie-Arm) einen ECOG-PS von 1 auf und waren überwiegend ehemalige (74,7% im Pembrolizumab-Arm, 66,9% im Chemotherapie-

Arm) Raucher:innen. Aktive Raucher:innen waren zu 22,1% im Pembrolizumab-Arm und zu 20,5% im Chemotherapie-Arm vertreten. Knapp zwei Drittel der Patient:innen in beiden Armen wiesen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf (81,2% im Pembrolizumab-Arm, 82,1% im Chemotherapie-Arm) und mit 99,4% im Pembrolizumab-Arm und 99,3% im Chemotherapie-Arm befand sich der überwiegende Teil der Patient:innen im metastasierten Stadium.

Bei Konzeption des Studiendesigns und Studienstart der Studie KEYNOTE-024 empfahlen relevante Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab als Erstlinientherapie für Patient:innen mit NSCLC ohne behandelbare Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus. Somit entsprach auch die in der KEYNOTE-024 verabreichte Vergleichstherapie dem damaligen deutschen Versorgungskontext. Insgesamt ist die relevante Patientenpopulation in der Studie KEYNOTE-024 mit typischen Patient:innen in Deutschland vergleichbar, sodass sich die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Erläuterungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext der POSEIDON-Studie stehen im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel							
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-19						
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie							
KEYNOTE-024	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
KEYNOTE-042	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83].							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSEIDON

Das Verzerrungspotenzial für die POSEIDON-Studie ist in Abschnitt 4.3.1.2.2 beschrieben und wurde als niedrig eingestuft.

KEYNOTE-024

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft [59].

KEYNOTE-042

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft [59].

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Mortalität	Symptomatik und Gesundheitszustand	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
POSEIDON	ja	nein ^a	nein ^a	ja
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
KEYNOTE-024	ja	nein ^a	nein ^a	ja
KEYNOTE-042	ja	nein ^a	nein ^a	ja
Indirekter Vergleich				
POSEIDON vs. KEYNOTE-024/ KEYNOTE-042	ja	nein ^a	nein ^a	ja ^b
<p>a: Da die Endpunkte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden (Begründung siehe der Tabelle nachfolgenden Text), wurden sie nicht berichtet.</p> <p>b: Es werden ausschließlich die Gesamtraten UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch aufgrund von UE dargestellt. Spezifische UE werden aufgrund von fehlender Vergleichbarkeit nicht dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Eingeschlossene Endpunkte in den indirekten Vergleich

Im Folgenden wird die Eignung der POSEIDON-Studie und der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Endpunktebene geprüft.

Mortalität

Gesamtüberleben

Der unmittelbar patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben wurde sowohl in der POSEIDON-Studie als auch in den KEYNOTE-Studien erhoben und berichtet.

Damit wird der Endpunkt für den adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab herangezogen.

Morbidität

Symptomatik, Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Endpunkte zur Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 wurden sowohl in der POSEIDON-Studie als auch in der KEYNOTE-024-Studie erhoben. In der KEYNOTE-042-Studie wurden keine Daten zur Symptomatik erhoben. Der Endpunkt zum Gesundheitszustand PGIC wurde ausschließlich in der POSEIDON-Studie erhoben. Da für diese Endpunkte keine Daten aus allen drei Studien vorlagen und aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte, ist jeweils für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Der Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS wurde in der POSEIDON-Studie und der KEYNOTE-024-Studie erhoben. In der KEYNOTE-042-Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Da für diese Endpunkte keine Daten aus allen drei Studien vorlagen und aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte, ist jeweils für diese Endpunkte kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Endpunkte zur Sicherheit wurden sowohl in der POSEIDON-Studie als auch in den beiden KEYNOTE-Studien erhoben.

Für die Studie KEYNOTE-024 liegen ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer vor. Diese war im Interventionsarm etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm. Für die Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer der Studie KEYNOTE-024 anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UE geplant 30 bzw. SUE 90 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen weder Angaben zur Behandlungsdauer noch zur Beobachtungsdauer vor und es stehen ausschließlich Analysen für eine Teilpopulation zur Verfügung. Diese wurde eingeschränkt auf diejenigen Patient:innen, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom

pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüffärzt:innen (gemäß den Vorgaben der AM-RL für den *Off-Label-Use*) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte (*Treatment of Physician's Choice* [TPC]-Population) [84, 85].

In der POSEIDON-Studie gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie oder platinbasierte Chemotherapie) oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie (exklusive palliative Radiotherapie) gefolgt von einem Abbruch der Studienbehandlung auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse betrug 7,79 Monate für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. 5,55 Monate für die platinbasierte Chemotherapie.

Aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen Operationalisierungen wird ein adjustierter indirekter Vergleich für die unerwünschten Ereignisse durchgeführt, um neben der Mortalität auch Aspekte der Sicherheit vergleichend bewerten zu können. Aufgrund des nicht auszuschließenden möglicherweise erhöhten Verzerrungspotenzials wird der adjustierte indirekte Vergleich allerdings jeweils auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse beschränkt und nur ergänzend zum Gesamtüberleben dargestellt. Es erfolgt kein detaillierter Vergleich auf Ebene der einzelnen SOC und PT.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Ein Vergleich der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, d. h. der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, ist aufgrund der studienindividuellen Definition nicht zielführend. Zudem wurde für die KEYNOTE-Studien keine zusammenfassende Analyse der Ereignisse vorgelegt, sodass keine abschließende Beurteilung der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse möglich ist.

4.3.2.2.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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.**

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

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	CTx	Pembrolizumab
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	POSEIDON	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
2	KEYNOTE-024		•	•
	KEYNOTE-042		•	•
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

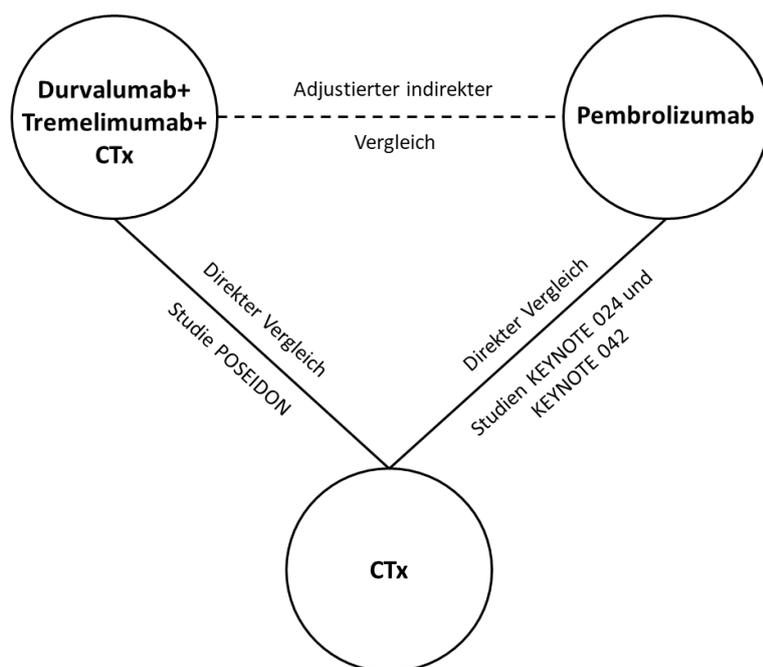


Abbildung 109: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Gesamtüberleben (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

Studie	Operationalisierung
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
POSEIDON	Siehe Tabelle 4-21
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
KEYNOTE-024	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patient:innen alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet.</p>
KEYNOTE-042	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache und war der primäre Endpunkt der Studie.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Konfirmatorischer Datenschnitt vom 26. Februar 2018 der Patient:innen mit PD-L1 hochexprimierendem NSCLC</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patient:innen alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden geografische Region, ECOG-PS und Histologie als Stratifikationsvariable verwendet.</p>
Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83].	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
KEYNOTE-024	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE-042	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83].						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSEIDON-Studie

Das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien-, als auch auf Endpunktebene wird als niedrig eingeschätzt (siehe Tabelle 4-22).

KEYNOTE-024

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft [81].

KEYNOTE-042

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft [83].

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

Ergebnisse der POSEIDON-Studie (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

POSEIDON-Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
OS	101	70 (69,3)	16,0 [11,6; 21,7]	97	84 (86,6)	10,8 [9,0; 13,2]	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0042
Datenschnitt: 11. März 2022 a: Die Analyse erfolgte mittels eines stratifizierten <i>Cox-Proportional-Hazard</i> -Modells (Stratifizierungsfaktoren: Histologie [platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial] und Krankheitsschwere [IVA vs. IVB]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten <i>Log-Rank</i> -Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Das Risiko zu versterben war unter Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie statistisch signifikant um 38% reduziert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p=0,0042). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 69,3% (70 Patient:innen) im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu 86,6% (84 Patient:innen) im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie verstorben. Damit zeigte sich unter Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit. Die mediane Überlebenszeit betrug in diesem Arm zum Zeitpunkt der Auswertung 16,0 Monate, im Arm der platinbasierten Chemotherapie waren es 10,8 Monate. Damit war das mediane Überleben im Therapiearm mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie um 5,2 Monate im Vergleich zum Therapiearm platinbasierte Chemotherapie verlängert.

In Abbildung 110 ist die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.

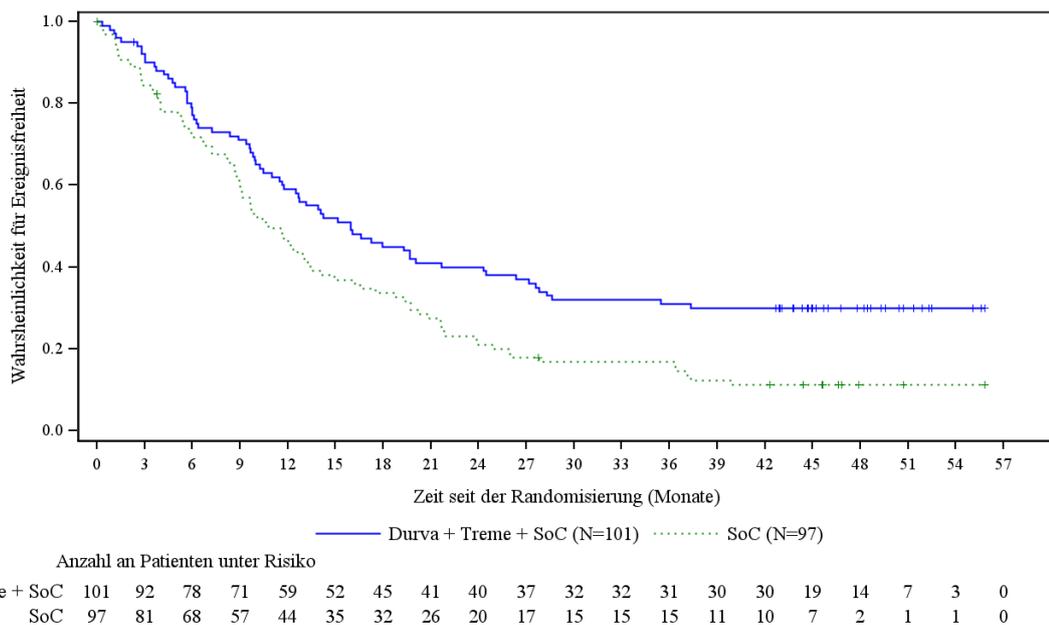


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergebnisse der KEYNOTE-Studien

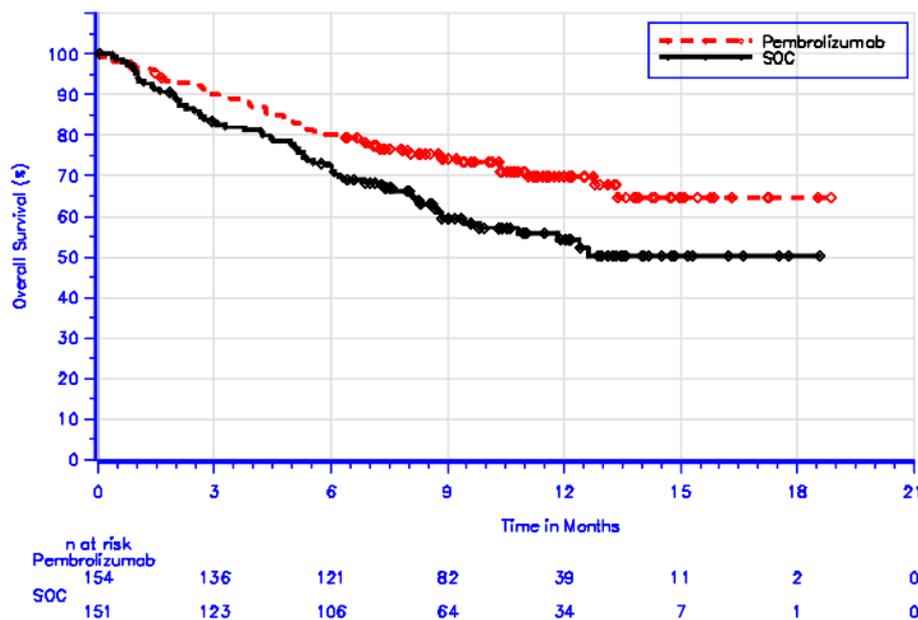
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Pembrolizumab			CTx			Behandlungseffekt Pembrolizumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben							
KEYNOTE-024	154	44 (28,6)	NE [NE; NE]	151	64 (42,4)	NE [9,4; NE]	0,60 [0,41; 0,89]; 0,0100^a
KEYNOTE-042	299	NA (NA)	20,0 [15,4; 24,9]	300	NA (NA)	12,2 [10,4; 14,2]	0,69 [0,56; 0,85] <0,001^b
Meta-Analyse							0,67 [0,56; 0,80] <0,001^c

Studie	Pembrolizumab			CTx			Behandlungseffekt Pembrolizumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
KEYNOTE-024: Datenschnitt: 09. Mai 2016; KEYNOTE-042: 26.02.2018							
a: HR und 95%-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus Wald Test							
b: HR und 95%-KI: Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie, p-Wert aus <i>Log-Rank</i> -Test							
c: Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten berechnet							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Es zeigte sich sowohl in der KEYNOTE-024 als auch in der KEYNOTE-042 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie (KEYNOTE-024: HR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,89]; p=0,0100; KEYNOTE-042: HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p<0,001).

In Abbildung 111 und Abbildung 112 sind die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben dargestellt.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

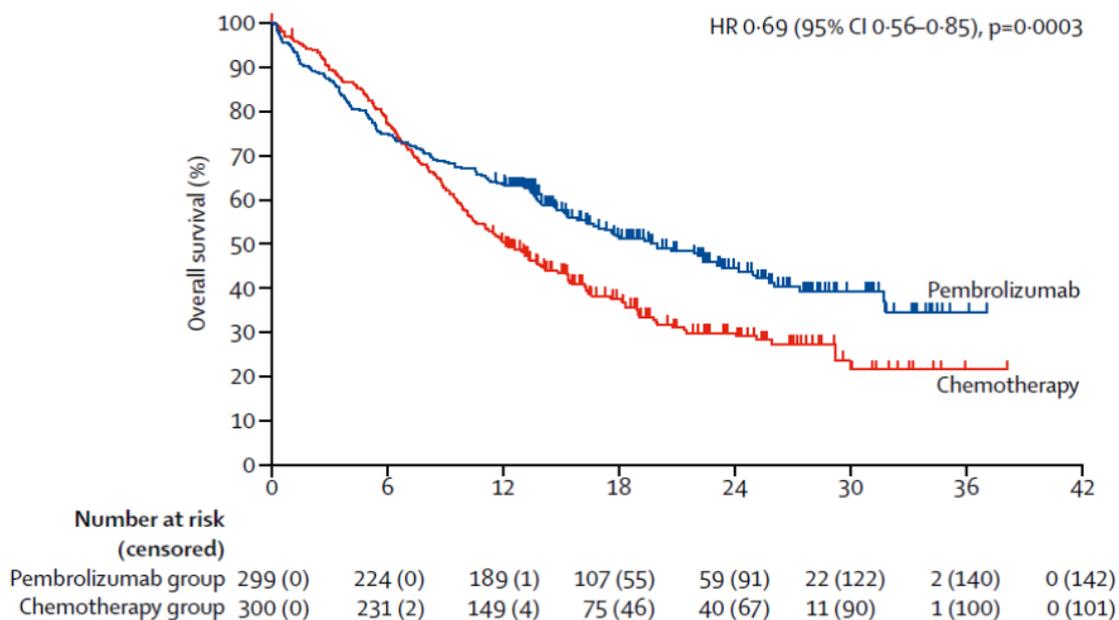


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Homogenitätsannahme. Für die Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie ist eine Untersuchung der Homogenität nicht möglich, da nur eine Studie vorliegt. Für die beiden eingeschlossenen Studien zu Pembrolizumab erfolgte eine Prüfung auf Heterogenität im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung für den Endpunkt Gesamtüberleben.

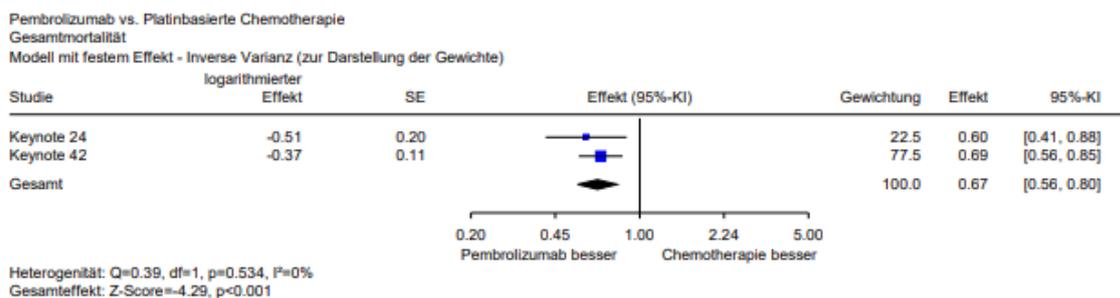


Abbildung 113: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 26. Februar 2018], Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$) [59]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studie zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,534$) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,67 [0,56; 0,80]).

Ergebnis zum adjustierten indirekten Vergleich zum Gesamtüberleben zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab:

Tabelle 4-102: Ergebnis zu Gesamtüberleben im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Pembrolizumab vs. CTx (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042)	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Pembrolizumab
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
OS	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0042	0,67 [0,56; 0,80]; <0,001	0,93 [0,64; 1,34]; 0,681

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs bei den Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,93 [0,64; 1,34]; $p=0,681$).

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.

4.3.2.2.3.2 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	CTx	Pembrolizumab
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	POSEIDON	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
2	KEYNOTE-024		•	•
	KEYNOTE-042		•	•
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

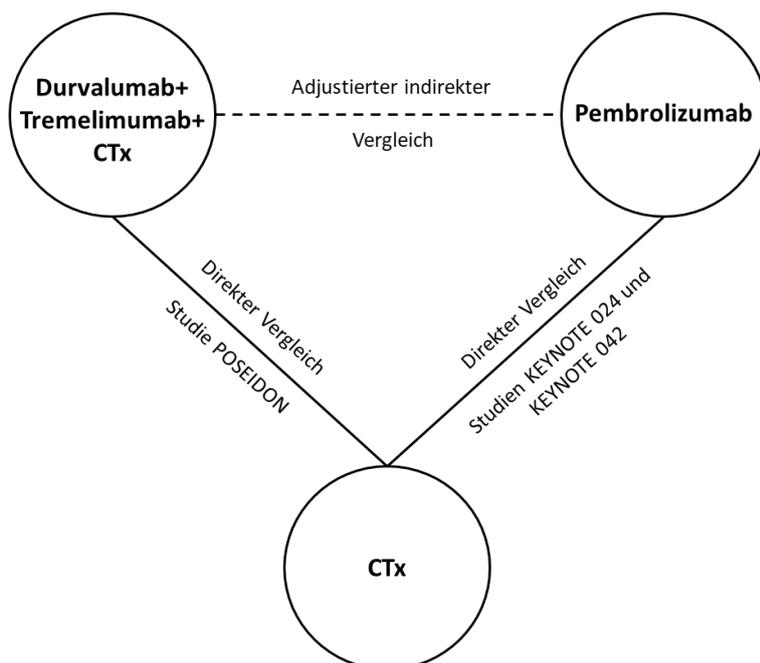


Abbildung 114: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

Studie	Operationalisierung
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
POSEIDON	<p>Siehe Tabelle 4-41</p> <p>Folgende Ereignisse wurden dargestellt:</p> <p>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
KEYNOTE-024	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die <i>All-Participants-as-Treated</i> (APaT)-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß 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.</p> <p>Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurde zusammengefasst und im Folgenden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE-042	<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß 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.</p> <p>Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst und im Folgenden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
<p>Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON, KEYNOTE-024, KEYNOTE-042)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
POSEIDON	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig/hoch
Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
KEYNOTE-024	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
KEYNOTE-042	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Die Angaben zu den KEYNOTE-Studien ergeben sich aus den IQWiG-Nutzenbewertungen zu Pembrolizumab [81] oder Atezolizumab [83]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSEIDON-Studie

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird niedrig bzw. hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 4-42).

KEYNOTE-024

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeitsendpunkte wird als hoch eingestuft [81].

KEYNOTE-042

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeitsendpunkte wird als hoch eingestuft [83].

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

Ergebnisse der POSEIDON-Studie (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Tabelle 4-106: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Durvalumab + Tremelimumab + CTx			CTx			Behandlungseffekt ^a Durvalumab + Tremelimumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^c
UE	99	98 (99,0)	0,1 [0,1; 0,3]	93	88 (94,6)	0,2 [0,1; 0,3]	1,09 [0,82; 1,46]; 0,5291
Behandlungsabbruch aufgrund UE	99	31 (31,3)	NE [16,4; NE]	93	16 (17,2)	NE [NE;NE]	1,31 [0,72; 2,50]; 0,3847
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	99	68 (68,7)	1,7 [1,3; 2,7]	93	57 (61,3)	2,5 [1,7; 6,5]	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626
SUE	99	47 (47,5)	15,4 [7,2; NE]	93	37 (39,8)	18,3 [6,8; NE]	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974

Datenschnitte: 25. Oktober 2021 (UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Behandlungsabbruch aufgrund von UE), 11. März 2022 (SUE)

In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten, oder unerwünschte Ereignisse, die sich gemessen am Schweregrad nach Start der Therapie verschlechterten und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn der ersten Folgetherapie auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat).

a: Die Analyse erfolgte mittels eines unstratifizierten *Cox-Proportional-Hazard*-Modells unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur.

b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.

c: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten *Log-Rank*-Tests unter Anwendung der Breslow-Methode zur Bindungskorrektur berechnet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (99,0% versus 94,6%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,09 [0,82; 1,46]; p=0,5291).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im

Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (31,3% versus 17,2%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,31 [0,72; 2,50]; $p=0,3847$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (68,7% versus 61,3%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,08 [0,76; 1,54]; $p=0,6626$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Behandlungsarm platinbasierte Chemotherapie (47,5% versus 39,8%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,92 [0,59; 1,43]; $p=0,6974$).

In Abbildung 115 bis Abbildung 118 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt.

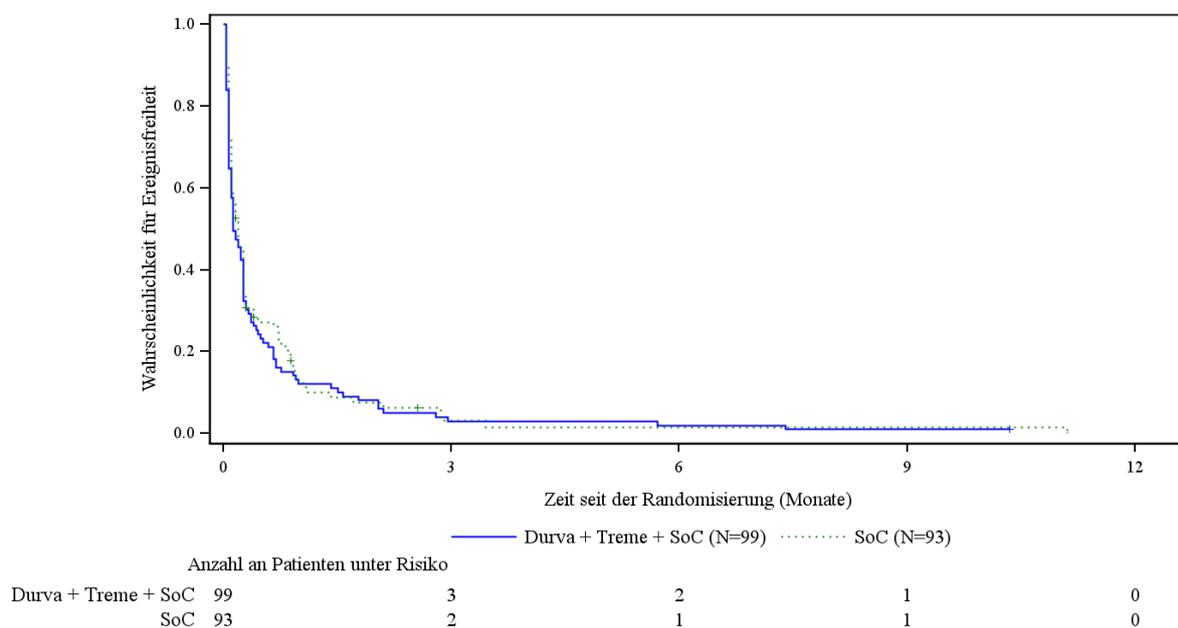


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

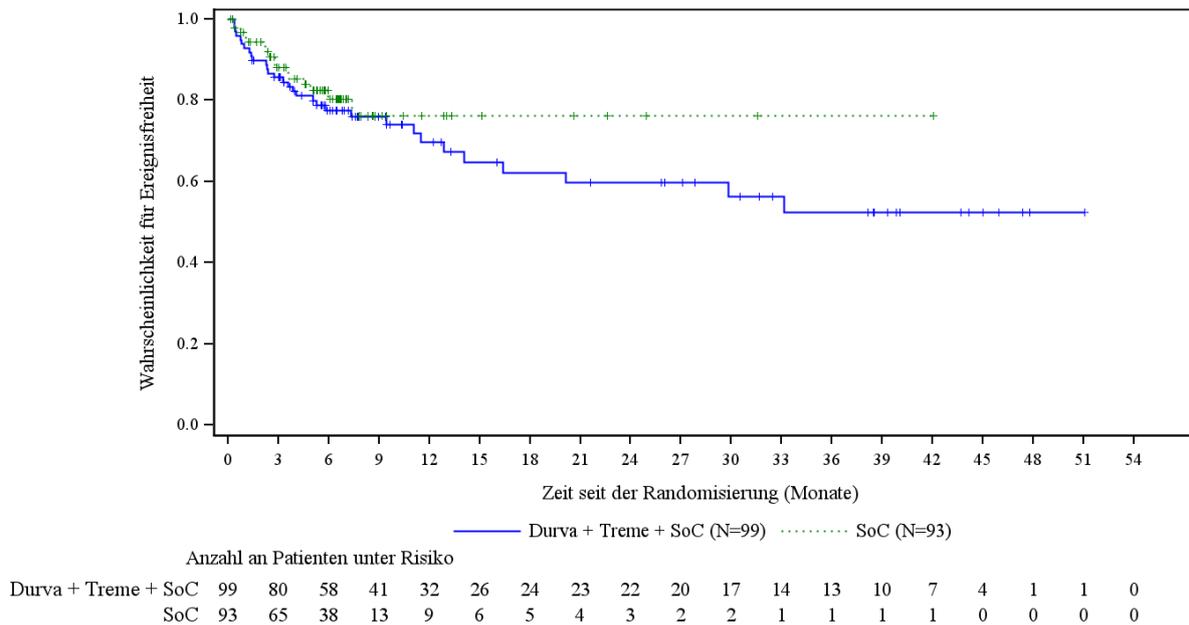


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für Behandlungsabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

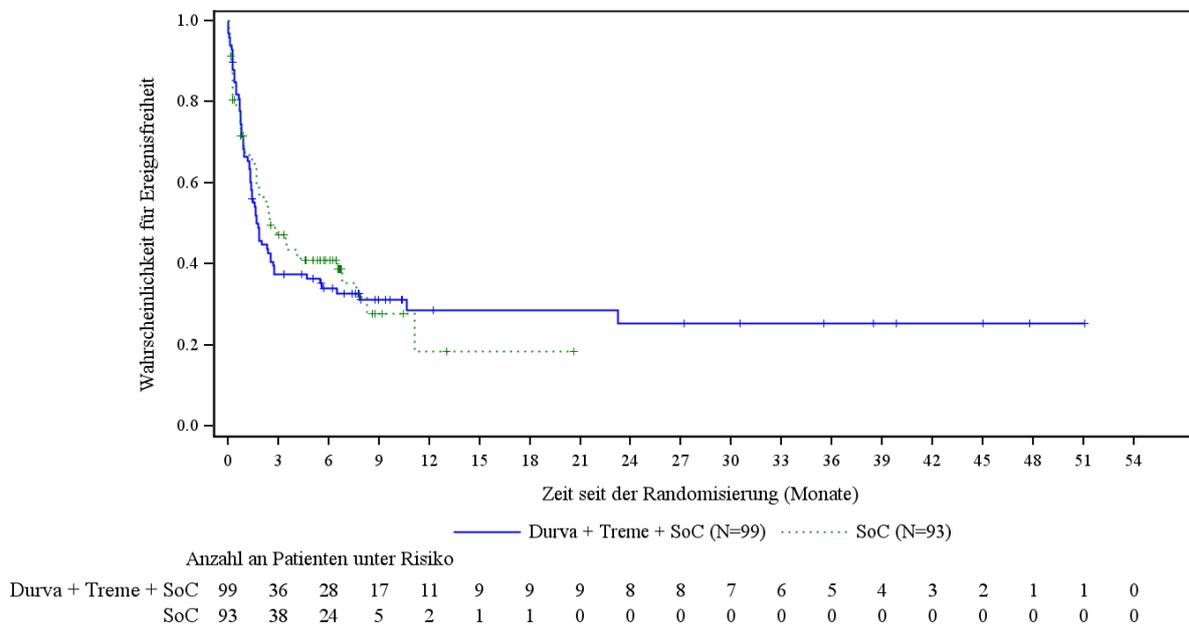


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 25. Oktober 2021)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

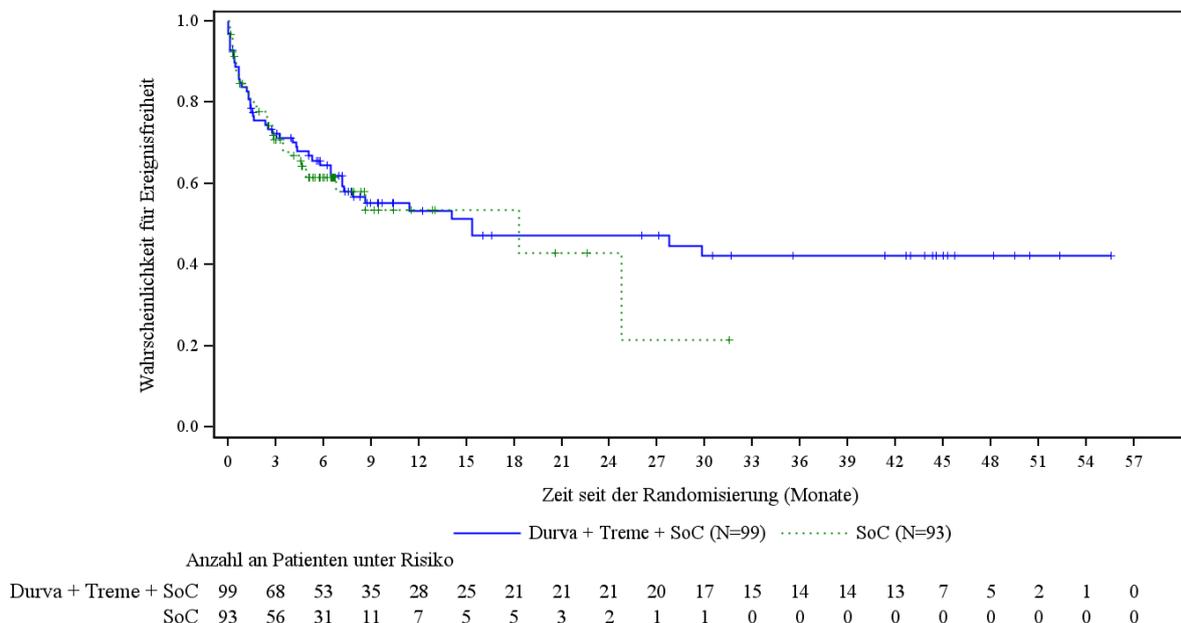


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (POSEIDON; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 11. März 2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Ergebnisse der KEYNOTE-Studien (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Tabelle 4-107: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Pembrolizumab			CTx			Behandlungseffekt ^a Pembrolizumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Unerwünschte Ereignisse							
KEYNOTE-024	154	148 (96,1)	1,1 [0,7; 1,7]	150	145 (96,7)	0,6 [0,4; 0,9]	0,76 [0,60; 0,97]; 0,025
KEYNOTE-042 ^c (plattenepithelial)	57	54 (94,7)	3,0 [2,1; 4,3]	61	60 (98,4)	0,6 [0,4; 1,1]	0,48 [0,33; 0,70]; <0,001
KEYNOTE-042 ^d (nicht-platten-epithelial)	92	91 (98,9)	2,0 [1,1; 3,1]	79	79 (100)	0,7 [0,4; 1,0]	0,54 [0,40; 0,74]; <0,001

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

Studie	Pembrolizumab			CTx			Behandlungseffekt ^a Pembrolizumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
KEYNOTE-024	154	14 (9,1)	NE [NE; NE]	150	21 (14,0)	NE [NE; NE]	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144
KEYNOTE-042 ^c (plattenepithelial)	57	12 (21,1)	NE [82,9; NE]	61	8 (13,1)	NE [NE; NE]	1,03 [0,39; 2,75]; 0,952
KEYNOTE-042 ^d (nicht- plattenepithelial)	92	19 (20,7)	122,3 [80,1; 122,3]	79	13 (16,5)	NE [75,7; NE]	1,21 [0,59; 2,47]; 0,600
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)							
KEYNOTE-024	154	82 (53,2)	27,1 [18,1; 44,4]	150	109 (72,7)	5,9 [4,4; 9,0]	0,49 [0,36; 0,66]; <0,001
KEYNOTE-042 ^c (plattenepithelial)	57	25 (43,9)	48,3 [36,1; 107,0]	61	27 (44,3)	23,0 [9,7; 76,1]	0,44 [0,23; 0,84]; 0,013
KEYNOTE-042 ^d (nicht-platten- epithelial)	92	56 (60,9)	31,4 [15,1; 50,1]	79	46 (58,2)	19,9 [12,1; 39,3]	0,95 [0,64; 1,41]; 0,809
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
KEYNOTE-024	154	68 (44,2)	54,1 [27,1; NE]	150	66 (44,0)	65,4 [23,1; NE]	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994
KEYNOTE-042 ^c (plattenepithelial)	57	19 (33,3)	105,6 [44,3; NE]	61	17 (27,9)	NE [NE; NE]	0,89 [0,44; 1,79]; 0,746
KEYNOTE-042 ^d (nicht- plattenepithelial)	92	49 (53,3)	42,7 [24,1; 84,9]	79	20 (25,3)	NE [75,7; NE]	2,39 [1,42; 4,03]; 0,001

Studie	Pembrolizumab			CTx			Behandlungseffekt ^a Pembrolizumab vs. CTx
	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	N	n (%)	Median in Wochen ^b [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
<p>KEYNOTE-024: Datenschnitt: 09. Mai 2016; KEYNOTE 042 (platteneithelial): 26. Februar 2018/ (nicht-platteneithelial) 04. September 2018</p> <p>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 <i>All Subjects as Treated</i> (ASaT)-Population durchgeführt. Die ASaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patient:innen wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten. 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.</p> <p>a: KEYNOTE-024: <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-PS (0 vs. 1) und Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial), p-Wert mittels zweiseitigem Wald-Test</p> <p>b: Mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>c: TPC <i>Survey</i> Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, platteneitheliale Histologie im Stadium IV und vor Randomisierung zugewiesen zu einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie</p> <p>d: TPC <i>Survey</i> Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Stadium IV nicht-platteneitheliale Histologie und vorab zugewiesen zu einer Carboplatin/Pemetrexed Therapie</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE-024 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,97]; p=0,025).

In der Studie KEYNOTE-042 zeigt sich sowohl bei den Patient:innen mit einem Platteneithelkarzinom als auch bei Patient:innen mit einem Nicht-Platteneithelkarzinom ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,48 [0,33; 0,70]; p<0,001 und 0,54 [0,40; 0,74]; p<0,001).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE-024 zeigt sich hinsichtlich der Zahl der Studienabbrecher wegen eines unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,60 [0,31; 1,19]; p=0,144).

In der Studie KEYNOTE-042 zeigt sich ebenfalls sowohl bei den Patient:innen mit einem Platteneithelkarzinom als auch bei Patient:innen mit einem Nicht-Platteneithelkarzinom kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,03 [0,39; 2,75]; p=0,952 und 1,21 [0,59; 2,47]; p=0,600).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie KEYNOTE-024 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,66]; $p < 0,001$).

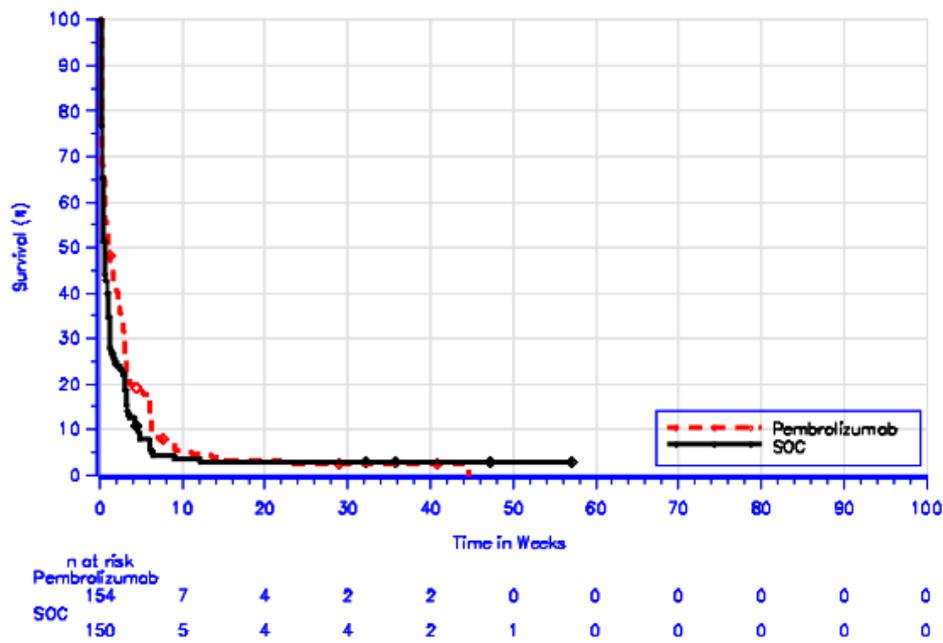
In der Studie KEYNOTE-042 zeigt sich ebenfalls bei den Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,84]; $p = 0,013$). Bei Patient:innen mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,95 [0,64; 1,41]; $p = 0,809$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE-024 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 1,00 [0,71; 1,41]; $p = 0,994$).

In der Studie KEYNOTE-042 zeigt sich ebenfalls bei den Patient:innen mit einem Plattenepithelkarzinom kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,89 [0,44; 1,79]; $p = 0,746$). Bei Patient:innen mit einem nicht-Plattenepithelkarzinom zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab (HR [95%-KI]: 2,39 [1,42; 4,03]; $p = 0,001$).

In Abbildung 119 bis Abbildung 124 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt. Für die KEYNOTE-042-Studie (nicht-plattenepithelial) liegen für den Datenschnitt 04. September 2018 keine Kaplan-Meier Kurven vor.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

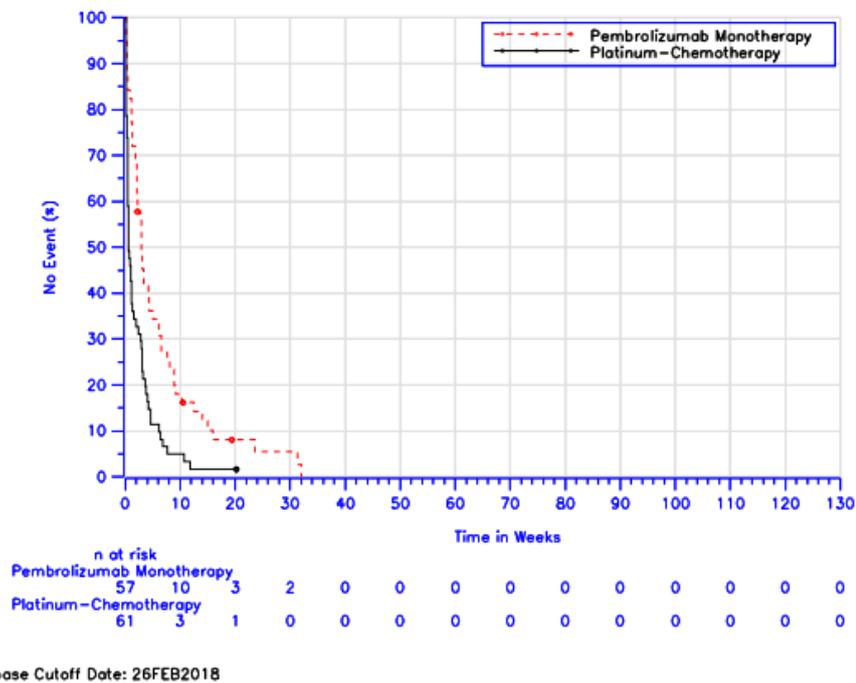
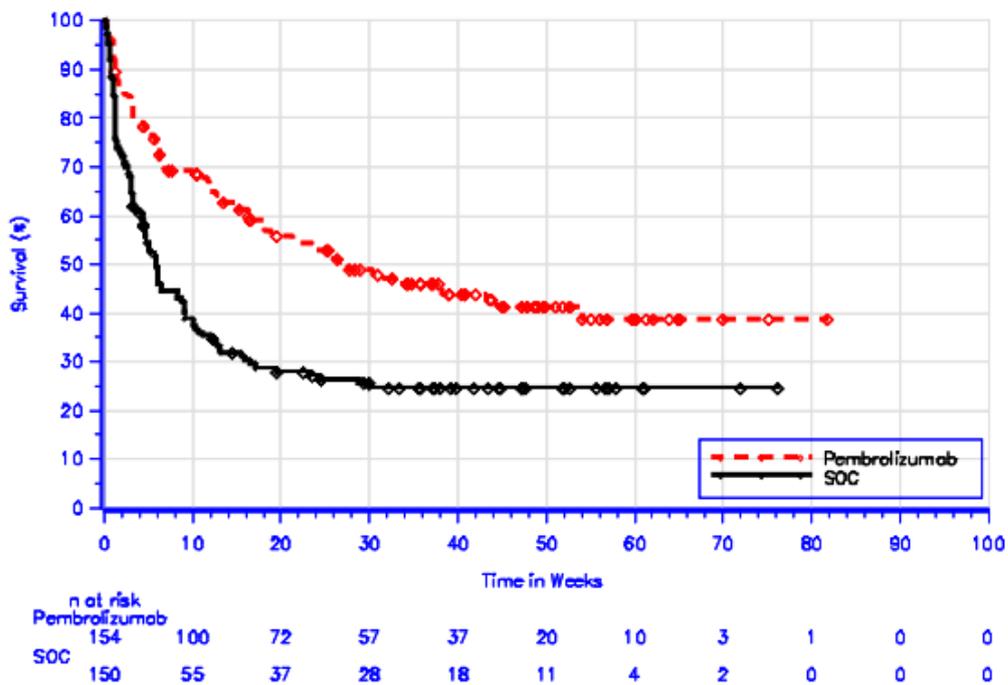


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate UE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042 (plattenepithelial); TPC-Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018)

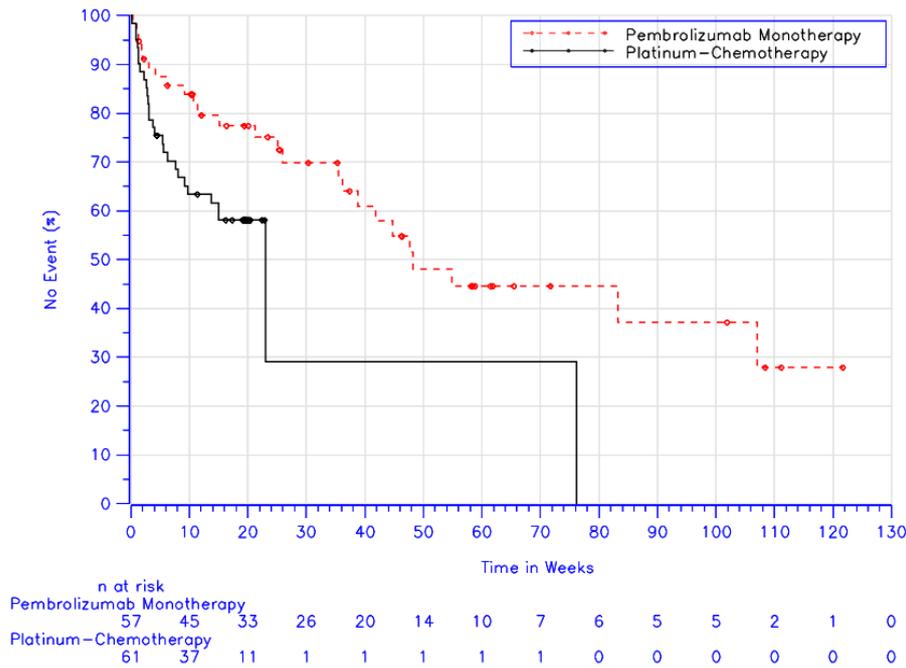
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Populationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016)

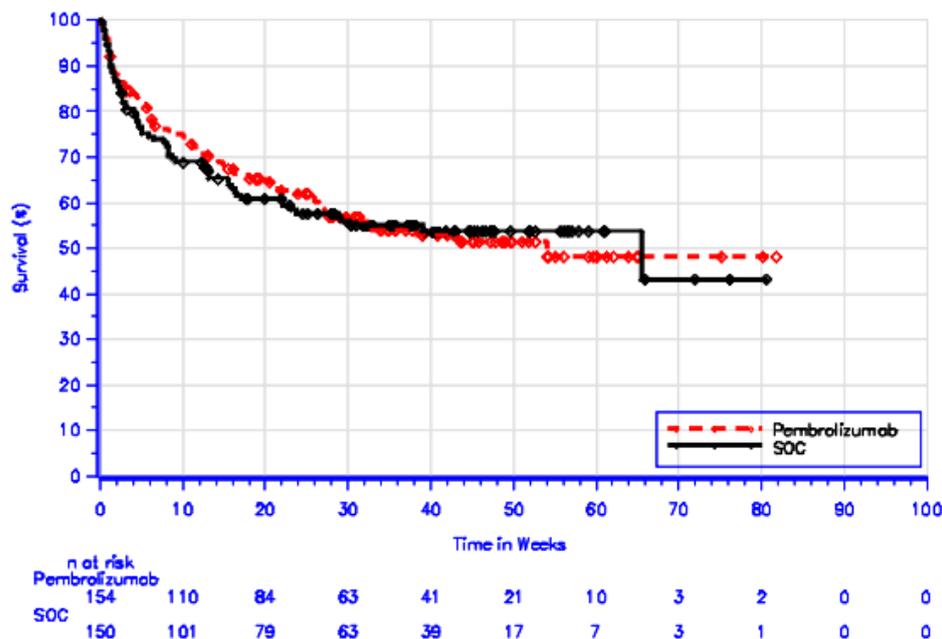
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate schwere UE (CTCAE ≥ 3) aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042 (plattenepithelial); TPC-Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018)

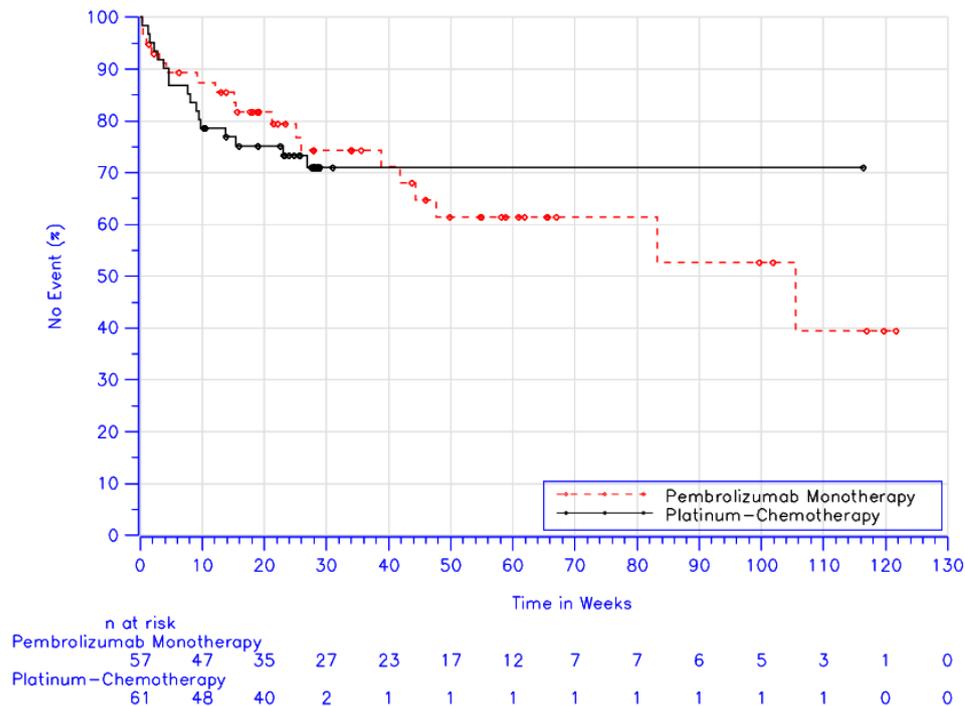
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Database Cutoff Date: 09MAY2016

Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate SUE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-024; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 09. Mai 2016)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Database Cutoff Date: 26FEB2018

Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtrate SUE aus RCT zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE-042 (plattenepithelial); TPC-Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, Datenschnitt: 26. Februar 2018)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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.

Meta-analytische Zusammenfassung der KEYNOTE-Studien zu unerwünschten Ereignissen

Eine weitere zentrale Voraussetzung zur Beurteilung einer möglichen Berücksichtigung von meta-analytisch zusammengefassten Studienergebnissen im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Homogenitätsannahme. Für die Seite Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie ist eine Untersuchung der Homogenität nicht möglich, da nur eine Studie vorliegt. Für die beiden eingeschlossenen KEYNOTE-Studien bzw. für die unterschiedlichen Populationen zu Pembrolizumab erfolgte eine Prüfung auf Homogenität für die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate UE, Behandlungsabbruch aufgrund von UE, schwere UE und SUE; siehe Abbildung 125 bis Abbildung 128).

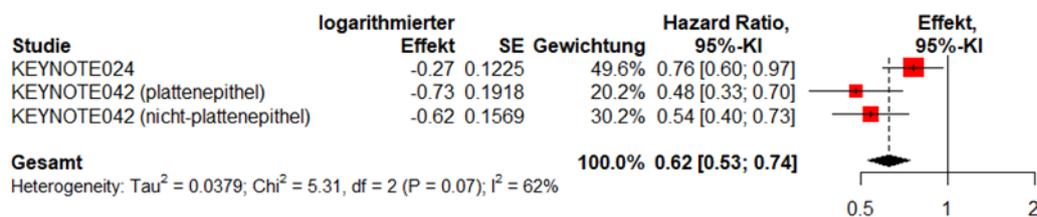


Abbildung 125: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtrate UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studien zeigt bei mittlerer heterogener Datenlage (I²=62%; p=0,07) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,62 [0,53; 0,74]).

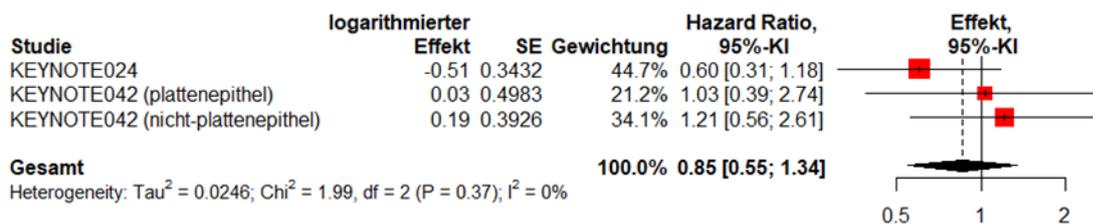


Abbildung 126: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund von UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studien zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,37$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,85 [0,55; 1,34]).

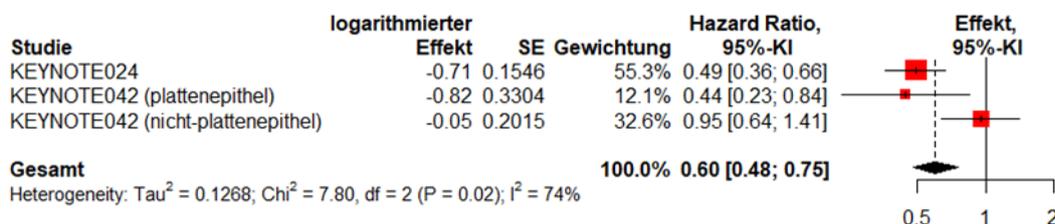


Abbildung 127: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studien zeigt bei heterogener Datenlage ($I^2=74\%$; $p=0,02$) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75]). Aufgrund der vorliegenden Heterogenität werden zusätzliche Sensitivitätsanalysen dargestellt.

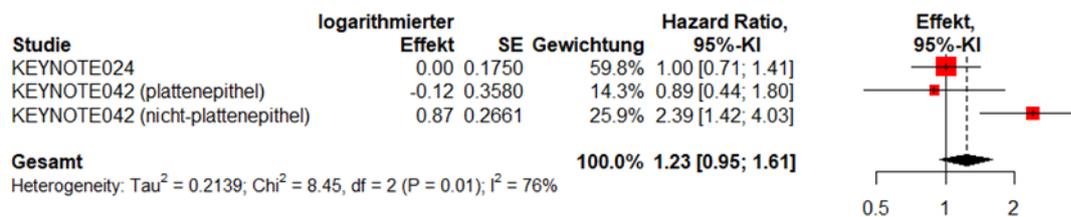


Abbildung 128: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtrate SUE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 04. September 2018])

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studien zeigt bei heterogener Datenlage ($I^2=76\%$; $p=0,01$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,23 [0,95; 1,61]). Aufgrund der vorliegenden Heterogenität werden zusätzliche Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Meta-Analyse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042; Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Studie	Pembrolizumab vs. CTx (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) ^a
	HR [95%-KI]; p-Wert
UE	0,62 [0,53; 0,74]; <0,001
Behandlungsabbruch aufgrund UE	0,85 [0,55; 1,34]; 0,494
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,60 [0,48; 0,75]; <0,001
SUE	1,23 [0,95; 1,61]; 0,123

a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 (platteneithelial) und KEYNOTE-042 (nicht-platteneithelial)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Sensitivitätsanalysen

Aufgrund der heterogenen Datenlage bei den Endpunkten Gesamtrate schwere UE und SUE wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Pro Endpunkt wurde jeweils ein adjustierter indirekter Vergleich der KEYNOTE-042-Studie (nicht-platteneithelial) bzw. der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (platteneithelial) gegenüber der entsprechenden Teilpopulation der POSEIDON-Studie berechnet. Die Daten der meta-analytischen Zusammenfassung der KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (platteneithelial) werden in Abbildung 129 und Abbildung 130 dargestellt. Die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche werden in Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111 dargestellt.

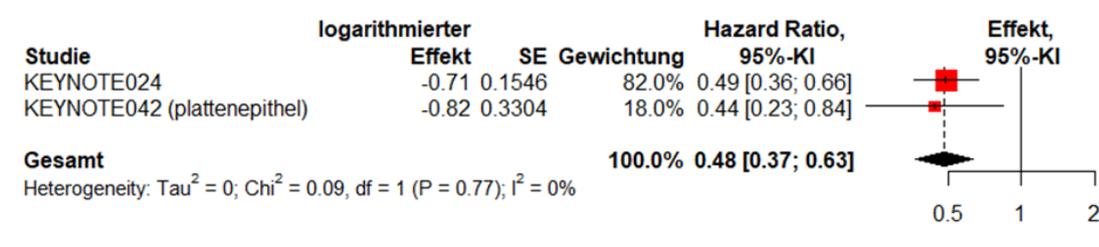


Abbildung 129: Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt schwere UE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 (platteneithelial) [Datenschnitt: 26. Februar 2018])

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studie zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,77$) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,48 [0,37; 0,63]).

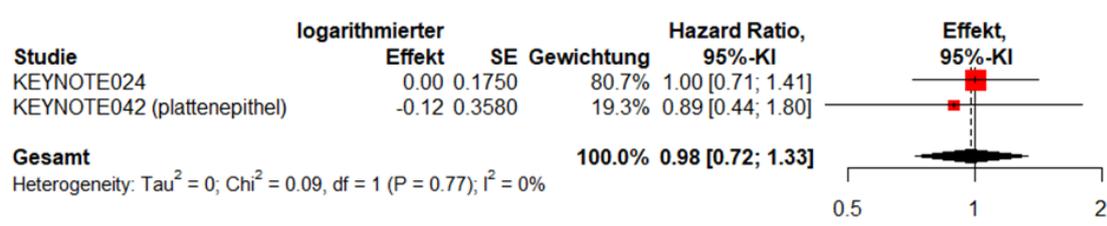


Abbildung 130: Sensitivitätsanalyse: Meta-Analyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtrate SUE (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09. Mai 2016] und KEYNOTE-042 (platteneipithel) [Datenschnitt: 26. Februar 2018])

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Meta-Analyse der Studie zeigt bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,77$) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,98 [0,72; 1,33]).

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zu unerwünschten Ereignissen zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab:

Tabelle 4-109: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Pembrolizumab vs. CTx (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) ^a	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Pembrolizumab
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
UE	1,09 [0,82; 1,46]; 0,5291	0,62 [0,53; 0,74]; <0,001	1,76 [1,26; 2,45]; 0,0009
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,31 [0,72; 2,50]; 0,3847	0,85 [0,55; 1,34]; 0,494	1,54 [0,72; 3,31]; 0,268
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626	0,60 [0,48; 0,75]; <0,001	1,80 [1,19; 2,73]; 0,0058
SUE	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974	1,23 [0,95; 1,61]; 0,123	0,75 [0,45; 1,25]; 0,263

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Pembrolizumab vs. CTx (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042)^a	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Pembrolizumab
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 (platteneithelial) und KEYNOTE-042 (nicht-platteneithelial) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab zeigt in Bezug auf die Gesamtrate UE (HR [95%-KI]: 1,76 [1,26; 2,45]; p=0,0009) und auf die Gesamtrate schwere UE (HR [95%-KI]: 1,80 [1,19; 2,73]; p=0,0058) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. In Bezug auf die Gesamtrate SUE und auf den Behandlungsabbruch aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Jedoch zeigt sich Heterogenität in den Meta-Analysen bezüglich der Endpunkte SUE und schwere UE. Daher werden im Folgenden ebenfalls die Sensitivitätsanalysen betrachtet.

Tabelle 4-110: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (platteneithelial) [Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$])

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Pembrolizumab vs. CTx (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 [platteneithelial])	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Pembrolizumab
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626	0,48 [0,37; 0,63]; <0,001	2,25 [1,45; 3,50]; <0,001
SUE	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974	0,98 [0,72; 1,33]; 0,886	0,94 [0,55; 1,61]; 0,818
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 [platteneithelial]) zeigt in Bezug auf die Gesamtrate schwere UE einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab (HR [95%-KI]: 2,25 [1,45; 3,50]; p<0,001). In Bezug auf die Gesamtrate SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-111: Sensitivitätsanalyse: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-042 (nicht-plattenepithelial) [Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$])

	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx (POSEIDON)	Pembrolizumab vs. CTx (Studie KEYNOTE-042 [nicht-plattenepithelial])	Indirekter Vergleich Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. Pembrolizumab
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626	0,95 [0,64; 1,41]; 0,809	1,14 [0,67; 1,93]; 0,635
SUE	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974	2,39 [1,42; 4,03]; 0,001	0,39 [0,19; 0,76]; 0,006

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab (KEYNOTE-042 [nicht-plattenepithelial]) zeigt in Bezug auf die Gesamtrate schwerer UE keinen statistisch signifikanten Unterschied. In Bezug auf die Gesamtrate SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,19; 0,76]; p=0,006).

Der indirekte Vergleich aller Studien und der indirekte Vergleich mit den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (plattenepithelial) zeigen für den Endpunkt schwere UE einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Pembrolizumab. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien POSEIDON und KEYNOTE-042 (nicht-plattenepithelial) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der indirekte Vergleich aller Studien und der indirekte Vergleich mit den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (plattenepithelial) zeigen für den Endpunkt SUE keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der indirekte Vergleich zwischen den Studien POSEIDON und KEYNOTE-042 (nicht-plattenepithelial) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie.

Die zum Teil widersprüchlichen Effektschätzer von Haupt- und Sensitivitätsanalysen für schwere UE und SUE stehen vor dem Hintergrund der jeweils hohen Heterogenität der zusammenfassenden Meta-Analysen der hier betrachteten KEYNOTE-Studien. Daraus resultiert eine erhöhte Unsicherheit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs für diese Endpunkte und es ist keine eindeutige Aussage bezüglich des Behandlungseffektes zwischen beiden Therapieregimen ableitbar.

4.3.2.2.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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.

Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Daher besitzen indirekte Vergleiche bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine limitierte Aussagesicherheit. Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche sind folglich nicht mehr sinnvoll interpretierbar. Aus diesem Grund wird von der Untersuchung weiterer potenzieller Effektmodifikatoren im Rahmen einer Subgruppenanalyse abgesehen.

Für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der POSEIDON-Studie sind Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorien Mortalität sowie die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in Anhang 4-G dargestellt. Es werden ausschließlich folgende für den G-BA relevante Subgruppen betrachtet:

- Geschlecht (männlich versus weiblich)
- Alter (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)
- Region (Europa und Nordamerika versus Rest der Welt)
- Krankheitsschwere (Stadium IVA versus Stadium IVB)
- Histologie (plattenepithelial versus nicht-plattenepithelial)

4.3.2.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT (Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

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).

A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON)

Quellen:

- Studienbericht [45, 46]
- Studienpublikationen [47]

- Studienregistereinträge [48-50]
- Zusatzauswertungen [51]

A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab Versus Platinum Based Chemotherapy in 1L Subjects With PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-024)

Quellen:

- Modul 4 [79, 80]
- IQWiG-Nutzenbewertung, Addendum zur Nutzenbewertung [81-83]
- Studienpublikationen [44, 69-72]
- Studienregistereinträge [67, 68]
- Zusatzauswertungen [90]

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)

Quellen:

- Modul 4 [80, 84, 85]
- IQWiG-Nutzenbewertung [83, 86-89]
- Studienpublikationen [43, 77, 78]
- Studienregistereinträge [73-76]
- Zusatzauswertungen [90]

4.3.2.3 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.

4.3.2.3.1 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.

4.3.2.3.2 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 4-112: 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.

4.3.2.3.3 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 4-113: 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

4.3.2.3.3.1 <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 4-114: 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 4-115: 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 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.

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.3 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.4.1 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 4.3.2.3 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.

4.3.2.4.2 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.

4.3.2.4.3 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 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.4.3.1 <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 4-117: 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.

4.3.2.4.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.4.4 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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie wurde die direkt vergleichende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie POSEIDON verwendet. Die vom G-BA benannten bewertungsrelevanten Teilpopulationen wurden jeweils auf Basis der PD-L1-Expression gebildet und aus der Studienpopulation extrahiert.

Für die erste Teilpopulation (Fragestellung 1), erwachsene Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%, wurden zwei Datensätze – ein direkter Vergleich und ein indirekter Vergleich – eingereicht. Für die zweite Teilpopulation (Fragestellung 2), erwachsene Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ wurde ausschließlich ein indirekter Vergleich eingereicht.

Der direkt vergleichende, supportive Datensatz für die erste Teilpopulation beinhaltet die jeweiligen Daten der POSEIDON-Studie, in der Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie, der ehemaligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, verglichen wird. Diese gemäß ICH GCP durchgeführte RCT der Phase-III entspricht grundsätzlich der **Evidenzstufe Ib**, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurden durch kontinuierliches *Monitoring* der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt.

Durch das offene Studiendesign der POSEIDON-Studie war eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen nicht gegeben. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der mögliche Einfluss des offenen

Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial der jeweiligen Endpunkte wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Ein *Cross-over* zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Studienqualität ist damit als hoch anzusehen.

Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant und kann verlässlich und objektiv erhoben werden. Auch eine fehlende Verblindung ergibt somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben und das Tumoransprechen werden lediglich unterstützend dargestellt und werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzen verwendet.

Die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS und PGIC erfasst. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann nicht ausgeschlossen werden. Angaben zur Validität der Messinstrumente, sowie zu den Schwellenwerten für klinisch relevante Veränderungen, sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach internationalem Standard detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Daher ist trotz der fehlenden Verblindung das Verzerrungspotenzial für die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse als niedrig zu bewerten. Für die anderen Kategorien der unerwünschten Ereignisse kann eine mögliche Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden, daher ist das Verzerrungspotenzial als hoch zu bewerten.

Da die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, generell kritisch zu beurteilen ist, lagen für die POSEIDON-Studie keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

Die in diesem Dossier zur Nutzenbewertung durchgeführten Post-hoc-Analysen folgen den Vorgaben der Dossiervorlage des G-BA und dem Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG [6]. Ein wesentlicher Bestandteil dieser Methodik ist die Darstellung des (Zusatz-) Nutzens anhand von Effektschätzern aus der Einzelstudie, inklusive der Angabe von 95%-KI, nominellen p-Werten statistischer Testverfahren und „statistischer Signifikanz“ der Ergebnisse basierend auf den nominellen p-Werten, die nicht für die Anzahl der durchgeführten statistischen Tests adjustiert wurden.

Die indirekten Vergleiche für die beiden Teilpopulationen (erwachsene Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ bzw. einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$) wurden jeweils gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich der ersten Teilpopulation, erwachsene Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $<50\%$ (Fragestellung 1), wurde Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt [2]. Für den Vergleich konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. In den indirekten Vergleich wurden auf der einen Seite die POSEIDON-Studie (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie) und auf der anderen Seite die CA209-9LA-Studie (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie) eingeschlossen. Bei der CA209-9LA-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, Phase-III-Studie, in welcher nicht-vorbehandelte, erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IIIBc oder IV entweder mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie oder platinbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Nach G-BA-Verfahrensordnung handelt es sich bei der CA209-9LA-Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Patientencharakteristika ähneln den Kriterien bzw. den Charakteristika der POSEIDON-Studie. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für alle Endpunkte wurde der jeweils letzte Datenschnitt verwendet, für den Ergebnisse für die Population vorlagen. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig, für die weiteren Endpunkte als hoch bewertet.

Für den indirekten Vergleich der zweiten Teilpopulation, erwachsene Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 2), wurde Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt [2, 4]. Für den Vergleich konnte ebenfalls keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich gegenüber Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie durchgeführt. Für den indirekten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab wurden die Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 eingeschlossen. Der indirekte Vergleich erfolgt somit auf Basis aggregierter Daten von drei randomisierten, kontrollierten Studien.

Nach G-BA-Verfahrensordnung handelt es sich bei den KEYNOTE-Studien jeweils um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Patientencharakteristika ähneln den Kriterien bzw. den Charakteristika der POSEIDON-Studie. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für alle Endpunkte wurde der jeweils letzte Datenschnitt verwendet, für den Ergebnisse dieser Population vorlagen. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die unerwünschten

Ereignisse der Kategorie schwerwiegend und schwer als niedrig und für die weiteren Endpunkte sowie die anderen Kategorien der unerwünschten Ereignisse als hoch bewertet.

Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz ließe sich, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit für den indirekten Vergleich, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, sofern keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen. Somit sind die eingeschlossenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet.

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.

Bis zur Einführung zielgerichteter Therapien war der geltende Therapiestandard für Patient:innen mit metastasierten NSCLC der Einsatz platinbasierter Chemotherapien. Das mediane Gesamtüberleben betrug hier zwischen acht und zwölf Monaten [91-94]. Heutzutage hängt die Wahl der Therapie vom histologischen Subtyp, dem Vorliegen von Treibermutationen (bei nicht-plattenepithelialen Tumoren) und der PD-L1-Expression des Tumors ab.

Durch die Zulassung verschiedener Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich in den letzten Jahren ein Therapiewandel bei der Behandlung des metastasierten NSCLC abgezeichnet. Der Einsatz von PD-1/PD-L1-Inhibitoren, gegebenenfalls in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, haben die Prognose vieler Patient:innen deutlich verbessert. Jedoch profitieren bislang noch nicht alle Betroffenen davon. Vor allem Patient:innen mit geringer oder keiner Expression von PD-L1 haben weiterhin einen hohen therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln, die eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und möglichst geringen Nebenwirkungen und/oder Verringerung der Belastungen durch die Krankheitssymptome (z. B. durch Verringerung der Tumormasse oder zumindest einer Kontrolle des Tumorwachstums und den damit verbundenen Belastungen für die Patient:innen) ermöglichen [13, 18]. Die Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitoren, die sich gegen Zielstrukturen wie CTLA-4 und PD-L1 richten, und platinbasierter Chemotherapie stellen therapeutische Strategien dar, die von bedeutendem Nutzen zur Behandlung des metastasierten NSCLC sind. Die Ergebnisse der POSEIDON-Studie zeigen dabei im Vergleich gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem findet sich ein gut handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil, welches sich auch in der Aufrechterhaltung der Lebensqualität und der verzögerten Verschlechterung der meisten patientenberichteten Endpunkte widerspiegelt [47].

Gemäß dem POSEIDON-CSR zeigen sich die Vorteile beim Gesamtüberleben auch bei weiteren PD-L1-*cut-offs* – insbesondere bei Betrachtung einer Subpopulation von Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% [95] – sowie bei post-hoc Analysen in einem Kollektiv von Patient:innen mit KRAS-, STK11- oder KEAP1-Mutationen [47, 96].

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte hat die ESMO für die Behandlung mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie 4 von 5 Punkten der MCBS für eine substantielle Verbesserung vergeben [97].

Mit Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie steht Patient:innen mit metastasiertem NSCLC eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung, die das Potenzial hat, den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen zu decken.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Den beiden Fragestellungen der Nutzenbewertung wurde die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie POSEIDON zugrunde gelegt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie beruht gemäß zugelassener Indikation auf den Ergebnissen der Patient:innen, deren Tumoren keine

EGFR-Mutation oder ALK-Translokationen aufweisen. Als Kontrollarm diente die zum damaligen Zeitpunkt bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie.

Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%:

Gemäß dem G-BA-Beratungsgesprächs vom 27. November 2020 (Beratungsanforderung 2020-8-277) waren bis vor Kurzem platinbasierte Chemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat. Eine erneute G-BA-Beratung am 23. Februar 2023 ergab, dass im Einklang mit den im Jahre 2022 aktualisierten Leitlinien, eine platinbasierte Chemotherapie nur noch bei Kontraindikation, stark reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2) oder in Kombination mit Immuntherapien infrage kommt. Für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% und einem ECOG-PS 0-1 wurde u. a. Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und für die Darstellung des therapeutischen Zusatznutzens im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleichs ausgewählt.

Die direkt vergleichenden Daten der POSEIDON-Zulassungsstudie gegenüber der vorherigen zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie werden für diese Population weiterhin supportiv dargestellt.

Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$:

Bezüglich der Behandlung von Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ wurde sowohl im G-BA-Beratungsgespräch vom 27. November 2020 (Beratungsanforderung 2020-8-277) als auch im Beratungsgespräch am 23. Februar 2023 [2] Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt. Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für beide Populationen die folgenden Endpunkte betrachtet: Gesamtüberleben, ergänzt durch Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Gesundheitsstatus werden aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte nicht herangezogen.

Fragestellung 1: Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und CA209-9LA-Studie sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Population mit einer PD-L1-Expression <50%)

Endpunkt	Vergleich gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + CTx HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Nivolumab + Ipilimumab + CTx vs. CTx		
Mortalität				
OS	0,80 [0,66; 0,97]; 0,0259	0,61 [0,49; 0,77]; <0,0001	1,31 [0,98; 1,76]; 0,0734	Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,07 [0,69; 1,70]; 0,7526	1,98 [1,31; 2,99]; 0,0009	0,54 [0,29; 0,996]; 0,0484	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,00 [0,80; 1,26]; 0,9775	1,27 [1,02; 1,58]; 0,0314	0,79 [0,57; 1,08]; 0,137	
SUE	1,17 [0,87; 1,57]; 0,3127	1,52 [1,18; 1,95]; 0,0010	0,77 [0,52; 1,13]; 0,186	
Datenschnitte für POSEIDON-Studie: OS: 11. März 2022; Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥3); 25. Oktober 2021; SUE: 11. März 2022 Datenschnitt für CA209-9LA-Studie: 09. März 2020 a: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Mortalität**Gesamtüberleben**

In der Vergangenheit bestand die Behandlung des metastasierten NSCLC für die entsprechende Teilpopulation in der Erstlinientherapie primär aus einer platinbasierten Chemotherapie, mit den Komponenten Cis- oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin, Vinorelbin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Docetaxel). Gegenüber dieser ehemaligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigte die Kombination aus Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im randomisierten, direkten Vergleich einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,80 [0,66; 0,97]; p=0,0259). Gemäß dem CSR zeigen aktuelle Vierjahresdaten auch bei weiteren PD-L1-cut-offs statistisch signifikante OS-Vorteile von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie (<1%: HR [95%-KI]: 0,77 [0,587; 0,998]; <25%: HR [95%-KI]: 0,80 [0,656; 0,984]) [46].

Mittlerweile stellen Immunchemotherapien wie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie den Therapiestandard und die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Der adjustierte indirekte Vergleich mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie zeigt vergleichbare Ergebnisse zum Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 1,31 [0,98; 1,76]; p=0,0734) zwischen beiden Therapieregimen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat in der POSEIDON-Studie im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Vergleichsarm platinbasierte Chemotherapie (19,0% versus 14,6%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Abbruch (HR [95%KI]:1,07 [0,69; 1,70]; p=0,7526).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,54 [0,29; 0,996]; p=0,0484).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten in der POSEIDON-Studie im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Vergleichsarm platinbasierte Chemotherapie (65,4% versus 60,4%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (HR [95%KI]:1,00 [0,80; 1,26]; p=0,9775).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,79 [0,57; 1,08]; p=0,137).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der direkt vergleichenden POSEIDON-Studie im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Vergleichsarm platinbasierte Chemotherapie (42,9% versus 33,3%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (HR [95%KI]:1,17 [0,87; 1,57]; p=0,3127).

Im adjustierten indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,77 [0,52; 1,13]; p=0,186).

Zusatznutzen in der Gesamtschau für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50%

Der vorgelegte direkte und adjustierte indirekte Vergleich zur POSEIDON-Studie zeigt, dass Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression <50%, im Kontext platinbasierter Chemotherapie eine vorteilhafte und gegenüber einem Immunonkologika-basierten Therapiestandard eine gleichwertige Therapiealternative darstellt.

Die Ergebnisse für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zeigen im direkten Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie für die Kombinationstherapie ein um 20% verringertes Risiko zu versterben sowie eine Verlängerung des medianen Überlebens um 1,3 Monate.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zur POSEIDON-Studie zeigt, dass Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression <50%, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht.

Für die Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich aufgrund der möglichen Verzerrung der betrachteten Endpunkte, sowohl bei dem statistisch signifikanten Ergebnis des Endpunkts Behandlungsabbrüche, als auch bei den nicht statistisch signifikanten Ergebnissen von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Zusatznutzen nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten.

Somit wird unter Berücksichtigung des vergleichbaren Gesamtüberlebens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie **ein Zusatznutzen nicht beansprucht**.

Fragestellung 2: Population der Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Tabelle 4-119: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der POSEIDON- und der KEYNOTE-Studien sowie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024- und KEYNOTE-042) (Populationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Endpunkt	Vergleich gegenüber Pembrolizumab HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Pembrolizumab vs. CTx ^a		
Mortalität				
OS	0,62 [0,45; 0,86]; 0,0042	0,67 [0,56; 0,80] <0,001	0,93 [0,64; 1,34]; 0,681	Vergleichbares Gesamtüberleben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
Behandlungsabbruch aufgrund UE	1,31 [0,72; 2,50]; 0,3847	0,85 [0,55; 1,34]; 0,494	1,54 [0,72; 3,31]; 0,268	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,08 [0,76; 1,54]; 0,6626	0,60 [0,48; 0,75]; <0,001	1,80 [1,19; 2,73]; 0,0058 Sensitivitäts- analysen: 2,25 [1,45; 3,50]; <0,001^c 1,14 [0,67; 1,93]; 0,635 ^d	
SUE	0,92 [0,59; 1,43]; 0,6974	1,23 [0,95; 1,61]; 0,123	0,75 [0,45; 1,25]; 0,263 Sensitivitäts- analysen: 0,94 [0,55; 1,61]; 0,818 ^c 0,39 [0,19; 0,76]; 0,006^d	
Datenschnitte für POSEIDON-Studie: OS: 11. März 2022; Behandlungsabbruch aufgrund UE, UE (CTCAE-Grad ≥ 3); 25. Oktober 2021; SUE: 11. März 2022 Datenschnitt für KEYNOTE-024-Studie: 09. Mai 2016 Datenschnitte für KEYNOTE-042-Studie: (plattenepithelial) 26. Februar 2018/(nicht-plattenepithelial) 04. September 2018 a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042				

Endpunkt	Vergleich gegenüber Pembrolizumab HR [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx vs. CTx	Pembrolizumab vs. CTx ^a		
b: Keine valide Interpretation aufgrund von Verzerrung und widersprüchlichen Ergebnissen zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalysen bei schweren und schwerwiegenden UE c: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 (platteneithelial)) d: Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-042 [nicht-platteneithelial]) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Risiko zu versterben war unter Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie statistisch signifikant um 38% reduziert (HR [95%KI]: 0,62 [0,45; 0,86]; p=0,0042). Ebenso zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie. Eine Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 zeigte bei homogener Datenlage, dass das Risiko zu versterben unter Pembrolizumab um 33% reduziert ist (HR [95%-KI]: 0,67 [0,56; 0,80]; p<0,001).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zeigen ein vergleichbares Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,93 [0,64; 1,34]; p=0,681).

Verträglichkeit

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Vergleichsarm platinbasierte Chemotherapie (31,3% versus 17,2%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,31 [0,72; 2,50]; p=0,3847).

Die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 zeigt bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,85 [0,55; 1,34]; p=0,494).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines Behandlungsabbruchs aufgrund unerwünschter Ereignisse (HR [95-KI]: 1,54 [0,72; 3,31]; p=0,268).

Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3):

Diese traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Vergleichsarm platinbasierte Chemotherapie (68,7% versus 61,3%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 1,08 [0,76; 1,54]; p=0,6626).

Die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 zeigt bei heterogener Datenlage einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,60 [0,48; 0,75]; p<0,001).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Pembrolizumab in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (HR [95-KI]: 1,80 [1,19; 2,73]; p=0,0058).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

Diese traten im Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie etwas häufiger auf als im Vergleichsarm platinbasierte Chemotherapie (47,5% versus 39,8%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,92 [0,59; 1,43]; p=0,6974).

Die Meta-Analyse der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 zeigt bei heterogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 1,23 [0,95; 1,61]; p=0,123).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (HR [95KI]: 0,75 [0,45; 1,25]; p=0,263).

Die vor dem Hintergrund der bestehenden Heterogenitäten bei schweren und schwerwiegenden UE zu den KEYNOTE-Studien durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe auch Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111) zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse, sodass auf Ebene der

benannten Endpunkte keine eindeutige Aussage zum jeweiligen Behandlungseffekt getroffen werden kann.

Zusatznutzen in der Gesamtschau für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zur POSEIDON-Studie zeigt, dass Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patient:innen mit metastasiertem NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab eine vergleichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht.

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit sind entweder aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse von Haupt- und Sensitivitätsanalysen oder aufgrund des möglicherweise endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials nicht sinnvoll interpretierbar. Insgesamt kann ein Vor- oder Nachteil von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur zVT aus diesen Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Somit wird unter Berücksichtigung des vergleichbaren Gesamtüberlebens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab **ein Zusatznutzen nicht beansprucht**.

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 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer PD-L1-Expression <50% ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^a
Erwachsene Patient:innen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer PD-L1-Expression \geq 50% ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ^b
<p>a: Der adjustierte indirekte Vergleich von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben.</p> <p>b: Der adjustierte indirekte Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab zeigt ein vergleichbares Gesamtüberleben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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.

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% keine direkt vergleichende Studie vor. Im Einklang mit aktuellen Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde im Rahmen der Dossiererstellung ein indirekter Vergleich für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression <50% gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie dargestellt. Ergänzend zu diesem indirekten Vergleich wird der direkte Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie gezeigt.

Zur Identifizierung potenzieller Studien, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie eignen, wurde eine systematische

Literatur- und Registerrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels wurde in dieser Recherche die POSEIDON-Studie identifiziert, auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie CA209-9LA.

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ebenfalls keine direktvergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Zur Identifizierung potenzieller Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab eignen, wurde eine systematische Literatur- und Registerrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1). Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels wurde in dieser Recherche die POSEIDON-Studie identifiziert, auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 identifiziert.

Die für die indirekten Vergleiche identifizierten Studien wurden hinsichtlich der Ähnlichkeit bezogen auf das Studiendesign und die Patientencharakteristika bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2 und Abschnitt 4.3.2.2.2).

Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3 und Abschnitt 4.3.2.2.3).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.3) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.4) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Tumorregister München (TRM). Tumorregister München. ICD-10 C34: Nichtkleinzell. BC Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 21.09.2022]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2022-B-330 - Durvalumab. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-277. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2023.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1. 2022(6.1).
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
8. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Guidance, Condition Specific). 2015.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf [Zugriff am: 20.08.2020]
10. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13(S2):19-21.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
12. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2607-12.
13. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nichtkleinzellig (NSCLC). 2022.
14. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 20.08.2020]
15. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
16. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ open.* 2014;4(10):e005762.
 17. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2014;22(1):181-7.
 18. Leitlinienprogramm Onkologie DK, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 2.1 – Dezember 2022 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2022.
 19. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012.
 20. Shin DB, Bang S-M, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Med Oncol.* 2008;25(1):81-7.
 21. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien - Zusammenfassung. 2017.
 22. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *EJC SUPPLEMENTS.* 2012;10:141-9.
 23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
 24. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
 25. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
 26. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:106.
 27. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer.* 1994;30A(5):635-42.
 28. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Grønvold M, Curran D, A B. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
 29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017.
 30. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.

31. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
32. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
33. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
34. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
35. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*. 2012;15(2):305-11.
36. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
37. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
38. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Draft. June 17. 2014. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-use-patient-reported-outcome-pro-measures-oncology-studies_en.pdf. [Zugriff am: 12.02.2023]
39. European Medicines Agency. ICH Topic E 3-Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996.
40. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. 2002.
41. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018 - 13. Ausgabe 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 27.01.2022]
42. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):198-211.
43. de Castro G, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 2022;JCO.21.02885.
44. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50%. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-49.
45. AstraZeneca. D419MC00004. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). Clinical Study Report. 2021.
46. AstraZeneca. D419MC00004. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line

- Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). Clinical Study Report Addendum. 2022.
47. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2022;JCO. 22.00975.
 48. ClinicalTrials.gov. NCT03164616: Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03164616?term=NCT03164616&draw=2&rank=1>. [Zugriff am: 28.12.2022]
 49. EU Clinical Trials Register. Eudra-CT-Nr. 2017-000920-81: Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). 2022. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000920-81/DE>. [Zugriff am: 28.12.2022]
 50. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616>. [Zugriff am: 28.12.2022]
 51. AstraZeneca. Zusatzanalysen zur Studie D419MC00004. 2023.
 52. ClinicalTrials.gov. NCT03215706: A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706>. [Zugriff am: 23.01.2023]
 53. EU Clinical Trials Register. Eudra-CT-Nr. 2017-001195-35: A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined with Chemotherapy Compared to Chemotherapy by Itself as the First Treatment Given for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 9LA). 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001195-35/DE>. [Zugriff am: 23.01.2023]
 54. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC CheckMate 9LA. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215706>. [Zugriff am: 23.01.2023]
 55. John T, Sakai H, Ikeda S, Cheng Y, Kasahara K, Sato Y, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a subanalysis of Asian patients in CheckMate 9LA. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(4):695-706.
 56. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*. 2021;6(5).

57. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 4 K - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. 2020.
58. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Ipilimumab (YERVOY®) - Modul 4 F - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. 2020.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1074). 2021.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (NSCLC) – Addendum zum Auftrag A20-118 (IQWiG-Berichte – Nr. 1121). 2021.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ipilimumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1073). 2021.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ipilimumab (NSCLC) – Addendum zum Auftrag A20-116 (IQWiG-Berichte – Nr. 1120). 2021.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2022.
64. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
65. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
66. AstraZeneca. Adjustierter indirekter Vergleich von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie anhand der Studien POSEIDON und CA209-9LA. 2023.
67. ClinicalTrials.gov. NCT02142738 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab Versus Platinum Based Chemotherapy in 1L Subjects With PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142738>. [Zugriff am: 24.01.2023]
68. EU-Clinical Trials Register. 2014-000323-25 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25>. [Zugriff am: 24.01.2023]
69. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(12):1600-9.
70. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46.
71. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.

72. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset*. *Cancer Sci.* 2021;112(12):5000-10.
73. ClinicalTrials.gov. NCT02220894 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220894>. [Zugriff am: 24.01.2023]
74. ClinicalTrials.gov. NCT03850444 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042)-China Extension Study. 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03850444>. [Zugriff am: 24.01.2023]
75. EU-Clinical Trials Register. 2014-001473-14 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14>. [Zugriff am: 24.01.2023]
76. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2014-001473-14-SE - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) - OS study of Pembrolizumab vs. SOC in 1L subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE>. [Zugriff am: 24.01.2023]
77. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. 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. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-30.
78. Wu Y-L, Zhang L, Fan Y, Zhou J, Zhang L, Zhou Q, et al. 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. *Int J Cancer.* 2021;148(9):2313-20.
79. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4 A - Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen. 2017.
80. Roche Pharma AG. Atezolizumab (Tecentriq®) - Modul 4 A - Erwachsene Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) aufweisen und keine EGFR-Mutationen oder ALK-positives NSCLC haben, in Erstlinienbehandlung. 2021.

81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 509). 2017.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-06 (IQWiG-Berichte – Nr. 522). 2017.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1193). 2021.
84. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4 B - Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. 2019.
85. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4 C - Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2019.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 784). 2019.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30 (IQWiG-Berichte – Nr. 804). 2019.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 786). 2019.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31 (IQWiG-Berichte – Nr. 803). 2019.
90. AstraZeneca. Adjustierter indirekter Vergleich von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab anhand der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042. 2023.
91. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3016-24.
92. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher D, Keppler U, Macha H, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol.* 2002;13(10):1539-49.
93. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
94. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based

- paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2055-62.
95. AstraZeneca. D419MC00004. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). Clinical Study Report. CSR. 2021.
 96. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Press Release: Association Between KRAS/STK11/KEAP1 Mutations and Outcomes in POSEIDON: Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy in mNSCLC. *IASLC News* [Internet]. 2022. (12.02.2023). Verfügbar unter: <https://www.iaslc.org/iaslc-news/press-release/association-between-kras/stk11/keap1-mutations-and-outcomes-poseidon>. [Zugriff am: 12.02.2023]
 97. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. 2022. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-358-1>. [Zugriff am: 14.02.2023]
 98. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 3 K - Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation bei Erwachsenen. 2020.

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***Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)***

Tabelle 4-121 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 January 20 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.01.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 January 20	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	485809
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	182423
3	1 or 2	536037
4	exp lung adenocarcinoma/ or exp squamous cell lung carcinoma/	56262
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	594525
6	4 or 5	594525
7	3 or 6	1009201
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	9056
9	1428935-60-7.rn.	8526
10	8 or 9	9056
11	(tremelimumab or ticilimumab or CP-675,206).mp.	3875
12	10 and 11	2559
13	7 and 12	1263
14	(random* or double-blind*).tw.	1949038
15	placebo*.mp.	520012
16	14 or 15	2178970
17	12 and 16	663

Tabelle 4-122 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 20, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.01.2023	
Zeitsegment	1946 to January 20, 2023	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	268727
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	99303
3	1 or 2	292566
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	554035
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	451756
6	4 or 5	680718
7	3 or 6	900114
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	1345
9	(tremelimumab or ticilimumab or CP-675,206).mp.	471
10	8 and 9	240
11	7 and 10	129
12	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1067479
13	11 and 12	38

Tabelle 4-123 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.01.2023	
Zeitsegment	December 2022	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	8707
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	15957
3	1 or 2	19449

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	10942
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	22936
6	4 or 5	27139
7	3 or 6	42229
8	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	974
9	(tremelimumab or ticilimumab or CP-675,206).mp.	384
10	8 and 9	328
11	7 and 10	181

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Die Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ entspricht derselben Suchstrategie wie die für die Population PD-L1-Expression $< 50\%$.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $< 50\%$)

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-A1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-A1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie

Tabelle 4-124 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 January 20 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.01.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 January 20	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	485809

#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	(nslc or non small cell* or non?small cell*).mp.	182423
3	1 or 2	536037
4	exp lung adenocarcinoma/ or exp squamous cell lung carcinoma/	56262
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	594525
6	4 or 5	594525
7	3 or 6	1009201
8	(nivolumab or opdivo).mp.	34736
9	exp nivolumab/	33293
10	8 or 9	34736
11	exp ipilimumab/ or ipilimumab.mp.	23125
12	yervoy.mp. or "mdx ctla 4" OR "mdx-ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody".mp.	967
13	11 or 12	23153
14	exp carboplatin/ or exp cisplatin/ or exp pemetrexed/ or exp paclitaxel/	329175
15	(carboplatin or cisplatin or pemetrexed or paclitaxel or "nab-paclitaxel" or gemcitabin*).mp.	371296
16	14 or 15	371296
17	7 and 10 and 13 and 16	1714
18	(random* or double-blind*).tw.	1949038
19	placebo*.mp.	520012
20	18 or 19	2178970
21	17 and 20	446

Tabelle 4-125 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 20, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.01.2023	
Zeitsegment	1946 to January 20, 2023	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	268727
2	(nslc or non small cell* or non?small cell*).mp.	99303
3	1 or 2	292566
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	554035

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	451756
6	4 or 5	680718
7	3 or 6	900114
8	exp Nivolumab/	4843
9	nivolumab.mp. or opdivo.mp.	9008
10	8 or 9	9008
11	exp Ipilimumab/	2783
12	ipilimumab.mp. or yervoy.mp.	5229
13	"mdx ctla 4".mp. or "mdx-ctla-4".mp. or "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody".mp.	12
14	11 or 12 or 13	5235
15	(carboplatin or cisplatin or pemetrexed or paclitaxel or "nab-paclitaxel" or gemcitabin*).mp.	144076
16	exp carboplatin/ or exp cisplatin/ or exp pemetrexed/ or exp paclitaxel/	91586
17	15 or 16	144076
18	7 and 10 and 14 and 17	39
19	(random* or double-blind*).tw.	1423698
20	placebo*.mp.	257295
21	19 or 20	1497324
22	18 and 21	17

Tabelle 4-126 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.01.2023	
Zeitsegment	December 2022	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	8707
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	15957
3	1 or 2	19449
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	10942
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	22936

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	4 or 5	27139
7	3 or 6	42229
8	exp Nivolumab/	616
9	nivolumab.mp. or opdivo.mp.	2608
10	BMS-936558.mp.	161
11	MDX-1106.mp.	20
12	ONO-4538.mp.	77
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	2617
14	ipilimumab.mp. or exp Ipilimumab/	1659
15	yervoy.mp.	76
16	"mdx ctla 4" or "mdx-ctla-4" or "mdxctla4" or "mdx 010" or "mdx-010" or "mdx010" or "mdx 101" or "mdx-101" or "mdx101".mp.	63
17	"bms 734016" or "bms-734016" or "bms734016".mp.	78
18	"moab ctla-4" or "monoclonal antibody ctla-4" or "anti-cytotoxic t-lymphocyteassociated antigen-4 monoclonal antibody".mp.	1
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	1670
20	(carboplatin or cisplatin or pemetrexed or paclitaxel or "nab-paclitaxel" or gemcitabin*).mp.	30923
21	exp carboplatin/ or exp cisplatin/ or exp pemetrexed/ or exp paclitaxel/	9792
22	20 or 21	30923
23	7 and 13 and 19 and 22	72

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab

Tabelle 4-127 (Anhang): Suchstrategie Embase Classic + Embase (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab)

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 January 23 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.01.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 January 23	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	487773
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	183294
3	1 or 2	537778
4	exp lung adenocarcinoma/ or exp squamous cell lung carcinoma/	56252

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	596521
6	4 or 5	596521
7	3 or 6	1013025
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	33144
9	exp carboplatin/ or exp cisplatin/ or exp pemetrexed/ or exp paclitaxel/	328756
10	(carboplatin or cisplatin or pemetrexed or paclitaxel or "nab-paclitaxel" or gemcitabin*).mp.	369659
11	9 or 10	369659
12	8 and 11	8449
13	7 and 12	4642
14	(random* or double-blind*).tw.	1966501
15	placebo*.mp.	522949
16	14 or 15	2196479
17	13 and 16	997

Tabelle 4-128 (Anhang): Suchstrategie MEDLINE (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to January 20, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.01.2023	
Zeitsegment	1946 to January 20, 2023	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	268727
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	99303
3	1 or 2	292566
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	554035
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	451756
6	4 or 5	680718
7	3 or 6	900114
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	8233
9	(carboplatin or cisplatin or pemetrexed or paclitaxel or "nab-paclitaxel" or gemcitabin*).mp.	144076
10	exp carboplatin/ or exp cisplatin/ or exp pemetrexed/ or exp paclitaxel/	91586

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	9 or 10	144076
12	8 and 11	747
13	7 and 12	404
14	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1067479
15	13 and 14	90

Tabelle 4-129 (Anhang): Suchstrategie Cochrane (RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2022 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	24.01.2023	
Zeitsegment	December 2022	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	8707
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	15957
3	1 or 2	19449
4	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	10942
5	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	22936
6	4 or 5	27139
7	3 or 6	42229
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK3475 or SCH-900475 or "SCH 900475" or SCH90047 or 1374853-91-4).mp.	2622
9	(carboplatin or cisplatin or pemetrexed or paclitaxel or "nab-paclitaxel" or gemcitabin*).mp.	30923
10	exp carboplatin/ or exp cisplatin/ or exp pemetrexed/ or exp paclitaxel/	9792
11	9 or 10	30923
12	8 and 11	906
13	7 and 12	501

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	23.01.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	(lung cancer OR lung carcinoma OR NSCLC OR nonsmall cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR adenocarcinoma lung OR squamous cell lung carcinoma OR squamous cell lung cancer)
	Intervention/treatment:	(Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR (MEDI 4736) OR MEDI-4736) AND (Tremelimumab OR ticilimumab OR CP-675,206)
	Other terms	
Treffer	47	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.01.2023
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous) AND (Durvalumab OR IMFINZI OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (Tremelimumab OR ticilimumab OR CP-675,206)
Treffer	31

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	23.01.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	(lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous
	Intervention:	(Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI 4736 OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (Tremelimumab OR ticilimumab OR CP-675,206)
	Recruitment status:	All
Treffer	51	

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Die Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ entspricht derselben Suchstrategie wie der für die Population PD-L1-Expression $< 50\%$.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-B1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-B1.

**Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie**

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	23.01.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	(lung cancer OR lung carcinoma OR NSCLC OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR adenocarcinoma lung OR squamous cell lung carcinoma OR squamous cell lung cancer)
	Intervention/treatment:	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) AND (cisplatin OR carboplatin)
	Other terms	
Treffer	20	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	23.01.2023	
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous) AND (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR "bms 936558" OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR "ono 4538" OR ono4538) AND (ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") AND (cisplatin OR carboplatin)	
Treffer	14	

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	23.01.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	(lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous
	Intervention:	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND (ipilimumab OR yervoy OR BMS-734016 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4) AND (cisplatin OR carboplatin)
	Recruitment status:	All
Treffer	13	

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	24.01.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	(lung cancer OR lung carcinoma OR NSCLC OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR adenocarcinoma lung OR squamous cell lung carcinoma OR squamous cell lung cancer)
	Intervention/treatment:	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH90047 OR 1374853-91-4) AND (Cisplatin OR Carboplatin)
	Other terms	
Treffer	120	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	24.01.2023	
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH90047 OR 1374853-91-4) AND (cisplatin OR carboplatin)	
Treffer	79	

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	24.01.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous)
	Intervention:	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH90047 OR 1374853-91-4) AND (cisplatin OR carboplatin)
	Recruitment status:	All
Treffer	69	

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 1).

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 2).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 98).

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 107).

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 99).

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 108).

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 Registereinträge 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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	47	47 (Nr. 1 – 47)	0
EU-CTR	31	31 (Nr. 48 – 78)	0
ICTRP	51	51 (Nr. 79 – 129)	0
Summe	129	129	0

Tabelle 4-130 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 <50%)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000947	A2 andere Intervention
2.	NCT02141347	A Ph1 Open-Label Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of Tremelimumab /Tremelimumab With MEDI4736 in Japanese With Advanced Solid Malignancies or Tremelimumab in Japanese With Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141347	A2 andere Intervention
3.	NCT02154490	A Biomarker-Driven Master Protocol for Previously Treated Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02179671	A Phase IIa, Open-Label, Multi-Center, Multi-Cohort, Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671	A2 andere Intervention
5.	NCT02352948	A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC).. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02352948	A2 andere Intervention
6.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453282	A2 andere Intervention
7.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542293	A2 andere Intervention
8.	NCT02586987	A Phase I, Open-Label, Multi-Centre Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib (AZD6244 Hyd-sulfate) in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586987	A2 andere Intervention
9.	NCT02588131	A Single Arm, Phase II Clinical Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Monoclonal	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Antibody in Unresectable Malignant Mesothelioma Subjects: The NIBIT-MESO-1. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02588131	
10.	NCT02592551	Window Of Opportunity Phase II Study Of MEDI4736 Or MEDI4736 + Tremelimumab In Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592551	A1 andere Population
11.	NCT02639026	Phase I Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02639026	A2 andere Intervention
12.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658214	A5 anderer Studientyp
13.	NCT02701400	A Randomized Study of Tremelimumab Plus Durvalumab Combination With or Without Radiation in Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701400	A1 andere Population
14.	NCT02888743	A Phase 2 Study of MEDI4736 (Durvalumab) and Tremelimumab Alone or in Combination With High or Low-Dose Radiation in Metastatic Colorectal and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888743	A2 andere Intervention
15.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937818	A1 andere Population
16.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022500	A2 andere Intervention
17.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043872	
18.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057106	A3 andere Vergleichstherapie
19.	NCT03075527	A Phase 2 Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075527	A1 andere Population
20.	NCT03085849	A Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of SGI-110 Followed by Combined Durvalumab Plus Tremelimumab in Subjects With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085849	A1 andere Population
21.	NCT03095274	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin (the DUNE Trial). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095274	A2 andere Intervention
22.	NCT03130764	Identification of Tumor Neoantigens During Immune Checkpoint Blockade in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130764	A1 andere Population
23.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164616	A3 andere Vergleichstherapie
24.	NCT03164772	A Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164772	
25.	NCT03212469	A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) Antibodies Administrated in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Lung, Oesophageus, Cervix, Vagina,Vulva or Anus. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212469	A2 andere Intervention
26.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Stage III Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237377	A2 andere Intervention
27.	NCT03275597	Comprehensive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to All Sites of Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Combined With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Dual Immune Checkpoint Inhibition.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03275597	A2 andere Intervention
28.	NCT03319316	Randomized Phase II Study of Durvalumab and Tremelimumab Combination Versus Standard of Care Following First-line Platinum Based Chemotherapy in Two Cohorts of Patients With Non Squamous and Squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03319316	A1 andere Population
29.	NCT03373760	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373760	A1 andere Population
30.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03509012	A2 andere Intervention
31.	NCT03581487	Phase I/II Trial Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03581487	A2 andere Intervention
32.	NCT03703297	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03703297	Population
33.	NCT03923270	Sequential Maintenance With Thoracic Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736) Monotherapy or Durvalumab (MEDI 4736) Combinations (Tremelimumab or Olaparib) in Patients With Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer After First Line Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03923270	A1 andere Population
34.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03963414	A1 andere Population
35.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03965468	A1 andere Population
36.	NCT03975114	A Randomized Phase 2 Study Comparing Immunotherapy With Chemotherapy in the Treatment of Elderly Patients With Advanced NSCLC (MILES-5). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975114	A2 andere Intervention
37.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994393	A1 andere Population
38.	NCT04026412	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) Followed by Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026412	
39.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168	A2 andere Intervention
40.	NCT04287894	A Phase Ib, Open-label, Single-center Study to Assess the Safety of Cancer-immunotherapy Induction With Tremelimumab and Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy and/or Resection in the Treatment of Locally Advanced NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287894	A2 andere Intervention
41.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334759	A1 andere Population
42.	NCT04625699	A Feasibility Study of Durvalumab + Tremelimumab in Resected Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Detectable Circulating Tumor DNA After Adjuvant Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625699	A1 andere Population
43.	NCT04638751	ARGONAUT: Development and Analysis of a Blood and Stool Sample Bank for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04638751	A2 andere Intervention
44.	NCT05000710	Single Arm Phase II, Multicenter Study of Concomitant Radiotherapy, Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Metastatic or Locally Advanced NSCLC Patients Progressing on First-line Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05000710	A2 andere Intervention
45.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187338	A2 andere Intervention
46.	NCT05380713	Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy Using Exquisite Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT05380713	
47.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05383001	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
48.	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003715-38	A2 andere Intervention
49.	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000338-46	A2 andere Intervention
50.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	A2 andere Intervention
51.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	A1 andere Population
53.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	A1 andere Population
54.	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20	A2 andere Intervention
55.	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000920-81	A3 andere Vergleichstherapie
56.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	A1 andere Population
57.	2014-003717-29	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003717-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2014-003717-29	
58.	2014-003863-40	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003863-40	A1 andere Population
59.	2015-002001-11	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination with Tremelimumab in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002001-11	A1 andere Population
60.	2015-002934-32	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002934-32	A2 andere Intervention
61.	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003589-10	A1 andere Population
62.	2017-000577-36	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36	A1 andere Population
63.	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22	A1 andere Population
64.	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		carcinoma (IMMUCHEC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	
65.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	A2 andere Intervention
66.	2017-001857-14	A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14	A2 andere Intervention
67.	2017-002329-39	Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial (RAMPART): An international investigator-led phase III multi-arm multi-stage randomised controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002329-39	A1 andere Population
68.	2017-003226-33	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003226-33	A1 andere Population
69.	2017-004213-24	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB \pm PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004213-24	A3 andere Vergleichs-therapie
70.	2018-000867-10	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000867-10	
71.	2018-001066-42	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001066-42	A1 andere Population
72.	2018-002014-13	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002014-13	A1 andere Population
73.	2018-002852-34	Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMIPAC trial.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002852-34	A1 andere Population
74.	2018-003048-22	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003048-22	A1 andere Population
75.	2018-003115-21	A phase II whole exome sequencing-based basket trial for combination therapy with durvalumab (anti-PDL1) (MEDI4736) and tremelimumab (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003115-21	A1 andere Population
76.	2019-000308-13	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000308-13	
77.	2020-003440-92	Tremelimumab and durvalumab combination For the non-operative management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The multicentre, single-arm, multi-cohort, Phase II INFINITY study.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003440-92	A1 andere Population
78.	2020-004413-13	Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early stage NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004413-13	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
79.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947	A2 andere Intervention
80.	EUCTR2014-000338-46-DE	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III/IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) - ARCTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	A2 andere Intervention
81.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82.	EUCTR2015-001279-39-BE	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE	A2 andere Intervention
83.	EUCTR2015-001279-39-NL	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL	A2 andere Intervention
84.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	A2 andere Intervention
85.	EUCTR2016-001202-42-DE	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE	A1 andere Population
86.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022500	A2 andere Intervention
87.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043872	
88.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616	A3 andere Vergleichs-therapie
89.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383001	A1 andere Population
90.	EUCTR2017-003780-35-DE	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy - Re-Check. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003780-35-DE	A1 andere Population
91.	EUCTR2014-003717-29-BE	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) - CONDOR. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003717-29-BE	A1 andere Population
92.	EUCTR2017-000577-36-BE	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study - DUTRELASCO trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000577-36-BE	A1 andere Population
93.	EUCTR2017-001538-25-DE	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC) - IMMUCHEC. ICTRP. 2022.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001538-25-DE	
94.	EUCTR2017-001664-37-IT	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC - MILES 5. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001664-37-IT	A2 andere Intervention
95.	EUCTR2017-003226-33-DE	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8) - CheckRad-CD8. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003226-33-DE	A1 andere Population
96.	EUCTR2017-004213-24-IT	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ; PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) - BE.34. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004213-24-IT	A3 andere Vergleichs-therapie
97.	EUCTR2018-000867-10-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-ES	A1 andere Population
98.	EUCTR2018-000867-10-NL	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-NL	A1 andere Population
99.	EUCTR2018-002014-13-FR	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma - DURIGAST. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002014-13-FR	
100.	EUCTR2018-003048-22-DE	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition - RICE: Radio-Immuno-Chemotherapy for Cancer of the Esophagus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003048-22-DE	A1 andere Population
101.	EUCTR2018-003115-21-FR	A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trIal for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimumAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors - MATILDA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003115-21-FR	A1 andere Population
102.	ACTRN12617001468314	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab +/- Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001468314	A3 andere Vergleichs-therapie
103.	ACTRN12618001742268	A Phase 2 trial of durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab with chemotherapy in metastatic EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) (ILLUMINATE).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268	A1 andere Population
104.	CTRI/2016/08/007169	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients - KESTREL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007169	A1 andere Population
105.	DRKS00009527	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). - MYSTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527	
106.	DRKS00010227	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer (SCCHN) Patients - KESTREL. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010227	A1 andere Population
107.	ISRCTN89314418	Phase I/Ib trial of durvalumab (MEDI4736), tremelimumab + cetuximab in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (OBERON). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89314418	A1 andere Population
108.	JPRN-JapicCTI-152828	A Phase 3, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828	A1 andere Population
109.	JPRN-JapicCTI-153025	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153025	A1 andere Population
110.	JPRN-JapicCTI-153067	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153067	
111.	JPRN-JapicCTI-153074	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153074	A1 andere Population
112.	JPRN-JapicCTI-153107	A Phase 3 Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153107	A1 andere Population
113.	JPRN-JapicCTI-163211	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163211	A2 andere Intervention
114.	JPRN-JapicCTI-173673	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173673	A7 anderer Publikationstyp
115.	JPRN-JapicCTI-173766	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173766	A1 andere Population
116.	JPRN-JapicCTI-183987	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183987	
117.	NCT02319044	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319044	A1 andere Population
118.	NCT02340975	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340975	A1 andere Population
119.	NCT02369874	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369874	A1 andere Population
120.	NCT02527434	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527434	A2 andere Intervention
121.	NCT02551159	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551159	A1 andere Population
122.	NCT02558894	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination With Tremelimumab in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558894	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123.	NCT03426657	First-line Treatment of Locally Advanced HNSCC With Double Checkpoint Blockade and Radiotherapy Dependent on Intratumoral CD8+ T Cell Infiltration (CheckRad-CD8, EudraCT NUMBER: 2017-003226-33). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03426657	A1 andere Population
124.	NCT03430895	A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic, Non-transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430895	A1 andere Population
125.	NCT03450967	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab Combined With Proton Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450967	A1 andere Population
126.	NCT03784066	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Resectable, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: a Window of Opportunity Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784066	A1 andere Population
127.	NCT04221555	Neoadjuvant Durvalumab (MEDI4736) Plus Docetaxel, Oxaliplatin, S-1 (DOS) Followed by Surgery and Adjuvant Durvalumab Plus S-1 Chemotherapy in Potentially Resectable MMR Proficient (pMMR) Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221555	A1 andere Population
128.	NCT04817826	Tremelimumab and Durvalumab Combination For the Non-operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-arm, Multi-cohort, Phase II INFINITY Study.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817826	A1 andere Population
129.	NTR6553	A phase 1b open label study of safety and tolerability in patients treated with stereotactic radiotherapy (to the primary tumor) combined with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in patients with stage 4 non-small cell lung cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553	

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
CT.gov	47	47 (Nr. 1 – 47)	0
EU-CTR	31	31 (Nr. 48 – 78)	0
ICTRP	51	51 (Nr. 79 – 129)	0
Summe	129	129	0

Tabelle 4-131 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 $\geq 50\%$)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000947	A2 andere Intervention
2.	NCT02141347	A Ph1 Open-Label Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of Tremelimumab /Tremelimumab With MEDI4736 in Japanese With Advanced Solid Malignancies or Tremelimumab in Japanese With Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141347	A2 andere Intervention
3.	NCT02154490	A Biomarker-Driven Master Protocol for Previously Treated Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490	A1 andere Population
4.	NCT02179671	A Phase IIa, Open-Label, Multi-Center, Multi-Cohort, Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT02352948	A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC).. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02352948	A2 andere Intervention
6.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453282	A2 andere Intervention
7.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542293	A2 andere Intervention
8.	NCT02586987	A Phase I, Open-Label, Multi-Centre Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib (AZD6244 Hydrochloride) in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586987	A2 andere Intervention
9.	NCT02588131	A Single Arm, Phase II Clinical Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Monoclonal Antibody in Unresectable Malignant Mesothelioma Subjects: The NIBIT-MESO-1. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02588131	A1 andere Population
10.	NCT02592551	Window Of Opportunity Phase II Study Of MEDI4736 Or MEDI4736 + Tremelimumab In Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592551	
11.	NCT02639026	Phase I Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02639026	A2 andere Intervention
12.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658214	A5 anderer Studientyp
13.	NCT02701400	A Randomized Study of Tremelimumab Plus Durvalumab Combination With or Without Radiation in Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701400	A1 andere Population
14.	NCT02888743	A Phase 2 Study of MEDI4736 (Durvalumab) and Tremelimumab Alone or in Combination With High or Low-Dose Radiation in Metastatic Colorectal and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888743	A2 andere Intervention
15.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937818	A1 andere Population
16.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022500	A2 andere Intervention
17.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043872	A1 andere Population
18.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017.	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057106	
19.	NCT03075527	A Phase 2 Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075527	A1 andere Population
20.	NCT03085849	A Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of SGI-110 Followed by Combined Durvalumab Plus Tremelimumab in Subjects With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085849	A1 andere Population
21.	NCT03095274	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin (the DUNE Trial). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095274	A2 andere Intervention
22.	NCT03130764	Identification of Tumor Neoantigens During Immune Checkpoint Blockade in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130764	A1 andere Population
23.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164616	A3 andere Vergleichs-therapie
24.	NCT03164772	A Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164772	A2 andere Intervention
25.	NCT03212469	A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) Antibodies Administrated in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Lung, Oesophageus, Cervix, Vagina, Vulva or Anus. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212469	
26.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Stage III Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237377	A2 andere Intervention
27.	NCT03275597	Comprehensive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to All Sites of Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Combined With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Dual Immune Checkpoint Inhibition.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03275597	A2 andere Intervention
28.	NCT03319316	Randomized Phase II Study of Durvalumab and Tremelimumab Combination Versus Standard of Care Following First-line Platinum Based Chemotherapy in Two Cohorts of Patients With Non Squamous and Squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03319316	A1 andere Population
29.	NCT03373760	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373760	A1 andere Population
30.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03509012	A2 andere Intervention
31.	NCT03581487	Phase I/II Trial Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03581487	A2 andere Intervention
32.	NCT03703297	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03703297	A1 andere Population
33.	NCT03923270	Sequential Maintenance With Thoracic Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736) Monotherapy or Durvalumab	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(MEDI 4736) Combinations (Tremelimumab or Olaparib) in Patients With Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer After First Line Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03923270	Population
34.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03963414	A1 andere Population
35.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03965468	A1 andere Population
36.	NCT03975114	A Randomized Phase 2 Study Comparing Immunotherapy With Chemotherapy in the Treatment of Elderly Patients With Advanced NSCLC (MILES-5). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975114	A2 andere Intervention
37.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994393	A1 andere Population
38.	NCT04026412	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) Followed by Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026412	A1 andere Population
39.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT04287894	A Phase Ib, Open-label, Single-center Study to Assess the Safety of Cancer-immunotherapy Induction With Tremelimumab and Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy and/or Resection in the Treatment of Locally Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287894	A2 andere Intervention
41.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334759	A1 andere Population
42.	NCT04625699	A Feasibility Study of Durvalumab + Tremelimumab in Resected Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Detectable Circulating Tumor DNA After Adjuvant Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625699	A1 andere Population
43.	NCT04638751	ARGONAUT: Development and Analysis of a Blood and Stool Sample Bank for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04638751	A2 andere Intervention
44.	NCT05000710	Single Arm Phase II, Multicenter Study of Concomitant Radiotherapy, Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Metastatic or Locally Advanced NSCLC Patients Progressing on First-line Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05000710	A2 andere Intervention
45.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187338	A2 andere Intervention
46.	NCT05380713	Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy Using Exquisite Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05380713	A1 andere Population
47.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05383001	
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
48.	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003715-38	A2 andere Intervention
49.	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000338-46	A2 andere Intervention
50.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	A2 andere Intervention
51.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	A2 andere Intervention
52.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
53.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	A1 andere Population
54.	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20	A2 andere Intervention
55.	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000920-81	A3 andere Vergleichs-therapie
56.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	A1 andere Population
57.	2014-003717-29	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003717-29	A1 andere Population
58.	2014-003863-40	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003863-40	
59.	2015-002001-11	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination with Tremelimumab in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002001-11	A1 andere Population
60.	2015-002934-32	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002934-32	A2 andere Intervention
61.	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003589-10	A1 andere Population
62.	2017-000577-36	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36	A1 andere Population
63.	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22	A1 andere Population
64.	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	A1 andere Population
65.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	
66.	2017-001857-14	A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14	A2 andere Intervention
67.	2017-002329-39	Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial (RAMPART): An international investigator-led phase III multi-arm multi-stage randomised controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002329-39	A1 andere Population
68.	2017-003226-33	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003226-33	A1 andere Population
69.	2017-004213-24	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ; PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004213-24	A3 andere Vergleichs-therapie
70.	2018-000867-10	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000867-10	A1 andere Population
71.	2018-001066-42	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001066-42	
72.	2018-002014-13	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002014-13	A1 andere Population
73.	2018-002852-34	Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMIPAC trial.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002852-34	A1 andere Population
74.	2018-003048-22	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003048-22	A1 andere Population
75.	2018-003115-21	A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trIal for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimumAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003115-21	A1 andere Population
76.	2019-000308-13	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000308-13	A1 andere Population
77.	2020-003440-92	TremellImumab aNd durvalumab combination For the non-operatIve management (NOM) of Microsatellite InstabiliTY (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The multicentre, single-arm, multi-cohort, Phase II INFINITY study.. EU-CTR.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003440-92	
78.	2020-004413-13	Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early stage NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004413-13	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
79.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947	A2 andere Intervention
80.	EUCTR2014-000338-46-DE	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) - ARCTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	A2 andere Intervention
81.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	A2 andere Intervention
82.	EUCTR2015-001279-39-BE	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		R2015-001279-39-BE	
83.	EUCTR2015-001279-39-NL	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL	A2 andere Intervention
84.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	A2 andere Intervention
85.	EUCTR2016-001202-42-DE	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE	A1 andere Population
86.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022500	A2 andere Intervention
87.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043872	A1 andere Population
88.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03164616	
89.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383001	A1 andere Population
90.	EUCTR2017-003780-35-DE	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy - Re-Check. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003780-35-DE	A1 andere Population
91.	EUCTR2014-003717-29-BE	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) - CONDOR. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003717-29-BE	A1 andere Population
92.	EUCTR2017-000577-36-BE	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study - DUTRELASCO trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000577-36-BE	A1 andere Population
93.	EUCTR2017-001538-25-DE	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC) - IMMUCHEC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001538-25-DE	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	EUCTR2017-001664-37-IT	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC - MILES 5. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001664-37-IT	A2 andere Intervention
95.	EUCTR2017-003226-33-DE	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8) - CheckRad-CD8. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003226-33-DE	A1 andere Population
96.	EUCTR2017-004213-24-IT	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB \pm PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) - BE.34. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004213-24-IT	A3 andere Vergleichs-therapie
97.	EUCTR2018-000867-10-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-ES	A1 andere Population
98.	EUCTR2018-000867-10-NL	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-NL	A1 andere Population
99.	EUCTR2018-002014-13-FR	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma - DURIGAST. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002014-13-FR	
100.	EUCTR2018-003048-22-DE	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition - RICE: Radio-Immuno-Chemotherapy for Cancer of the Esophagus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003048-22-DE	A1 andere Population
101.	EUCTR2018-003115-21-FR	A phase II whole exoMe sequencing-based basket trial for combination therapy with durvalumab (anti-PDL1) (MEDI4736) and tremelimumab (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors - MATILDA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003115-21-FR	A1 andere Population
102.	ACTRN12617001468314	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab +/- Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001468314	A3 andere Vergleichstherapie
103.	ACTRN12618001742268	A Phase 2 trial of durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab with chemotherapy in metastatic EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) (ILLUMINATE).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268	A1 andere Population
104.	CTRI/2016/08/007169	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients - KESTREL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007169	A1 andere Population
105.	DRKS00009527	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). -	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		MYSTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527	
106.	DRKS00010227	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer (SCCHN) Patients - KESTREL. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010227	A1 andere Population
107.	ISRCTN89314418	Phase I/Ib trial of durvalumab (MEDI4736), tremelimumab + cetuximab in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (OBERON). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89314418	A1 andere Population
108.	JPRN-JapicCTI-152828	A Phase 3, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828	A1 andere Population
109.	JPRN-JapicCTI-153025	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153025	A1 andere Population
110.	JPRN-JapicCTI-153067	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153067	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
111.	JPRN-JapicCTI-153074	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153074	A1 andere Population
112.	JPRN-JapicCTI-153107	A Phase 3 Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153107	A1 andere Population
113.	JPRN-JapicCTI-163211	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163211	A2 andere Intervention
114.	JPRN-JapicCTI-173673	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173673	A7 anderer Publikationstyp
115.	JPRN-JapicCTI-173766	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173766	A1 andere Population
116.	JPRN-JapicCTI-183987	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183987	A5 anderer Studientyp
117.	NCT02319044	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Monotherapy, and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319044	Population
118.	NCT02340975	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340975	A1 andere Population
119.	NCT02369874	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369874	A1 andere Population
120.	NCT02527434	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527434	A2 andere Intervention
121.	NCT02551159	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551159	A1 andere Population
122.	NCT02558894	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination With Tremelimumab in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558894	A1 andere Population
123.	NCT03426657	First-line Treatment of Locally Advanced HNSCC With Double Checkpoint Blockade and Radiotherapy Dependent on Intratumoral CD8+ T Cell Infiltration (CheckRad-CD8, EudraCT NUMBER: 2017-003226-33). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03426657	
124.	NCT03430895	A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic, Non-transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430895	A1 andere Population
125.	NCT03450967	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab Combined With Proton Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450967	A1 andere Population
126.	NCT03784066	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Resectable, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: a Window of Opportunity Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784066	A1 andere Population
127.	NCT04221555	Neoadjuvant Durvalumab (MEDI4736) Plus Docetaxel, Oxaliplatin, S-1 (DOS) Followed by Surgery and Adjuvant Durvalumab Plus S-1 Chemotherapy in Potentially Resectable MMR Proficient (pMMR) Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221555	A1 andere Population
128.	NCT04817826	Tremelimumab and Durvalumab Combination For the Non-operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-arm, Multi-cohort, Phase II INFINITY Study.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817826	A1 andere Population
129.	NTR6553	A phase 1b open label study of safety and tolerability in patients treated with stereotactic radiotherapy (to the primary tumor) combined with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in patients with stage 4 non-small cell lung cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)***

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
CT.gov	47	46 (Nr. 1 – 46)	1
EU-CTR	31	30 (Nr. 47 – 76)	1
ICTRP	51	50 (Nr. 77 – 126)	1
Summe	129	126	3

Tabelle 4-132 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 <50%)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000947	A2 andere Intervention
2.	NCT02141347	A Ph I Open-Label Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of Tremelimumab /Tremelimumab With MEDI4736 in Japanese With Advanced Solid Malignancies or Tremelimumab in Japanese With Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141347	A2 andere Intervention
3.	NCT02154490	A Biomarker-Driven Master Protocol for Previously Treated Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490	A1 andere Population
4.	NCT02179671	A Phase IIa, Open-Label, Multi-Center, Multi-Cohort, Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671	A2 andere Intervention
5.	NCT02352948	A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC).. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02352948	
6.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453282	A2 andere Intervention
7.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542293	A2 andere Intervention
8.	NCT02586987	A Phase I, Open-Label, Multi-Centre Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib (AZD6244 Hyd-sulfate) in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586987	A2 andere Intervention
9.	NCT02588131	A Single Arm, Phase II Clinical Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Monoclonal Antibody in Unresectable Malignant Mesothelioma Subjects: The NIBIT-MESO-1. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02588131	A1 andere Population
10.	NCT02592551	Window Of Opportunity Phase II Study Of MEDI4736 Or MEDI4736 + Tremelimumab In Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592551	A1 andere Population
11.	NCT02639026	Phase I Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02639026	
12.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658214	A5 anderer Studientyp
13.	NCT02701400	A Randomized Study of Tremelimumab Plus Durvalumab Combination With or Without Radiation in Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701400	A1 andere Population
14.	NCT02888743	A Phase 2 Study of MEDI4736 (Durvalumab) and Tremelimumab Alone or in Combination With High or Low-Dose Radiation in Metastatic Colorectal and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888743	A2 andere Intervention
15.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937818	A1 andere Population
16.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022500	A2 andere Intervention
17.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043872	A1 andere Population
18.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057106	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT03075527	A Phase 2 Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075527	A1 andere Population
20.	NCT03085849	A Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of SGI-110 Followed by Combined Durvalumab Plus Tremelimumab in Subjects With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085849	A1 andere Population
21.	NCT03095274	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin (the DUNE Trial). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095274	A2 andere Intervention
22.	NCT03130764	Identification of Tumor Neoantigens During Immune Checkpoint Blockade in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130764	A1 andere Population
23.	NCT03164772	A Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164772	A2 andere Intervention
24.	NCT03212469	A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) Antibodies Administrated in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Lung, Oesophageus, Cervix, Vagina, Vulva or Anus. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212469	A2 andere Intervention
25.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Stage III Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237377	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT03275597	Comprehensive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to All Sites of Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Combined With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Dual Immune Checkpoint Inhibition.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03275597	A2 andere Intervention
27.	NCT03319316	Randomized Phase II Study of Durvalumab and Tremelimumab Combination Versus Standard of Care Following First-line Platinum Based Chemotherapy in Two Cohorts of Patients With Non Squamous and Squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03319316	A1 andere Population
28.	NCT03373760	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373760	A1 andere Population
29.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03509012	A2 andere Intervention
30.	NCT03581487	Phase I/II Trial Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03581487	A2 andere Intervention
31.	NCT03703297	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03703297	A1 andere Population
32.	NCT03923270	Sequential Maintenance With Thoracic Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736) Monotherapy or Durvalumab (MEDI 4736) Combinations (Tremelimumab or Olaparib) in Patients With Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer After First Line Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03923270	A1 andere Population

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03963414	A1 andere Population
34.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03965468	A1 andere Population
35.	NCT03975114	A Randomized Phase 2 Study Comparing Immunotherapy With Chemotherapy in the Treatment of Elderly Patients With Advanced NSCLC (MILES-5). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975114	A2 andere Intervention
36.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994393	A1 andere Population
37.	NCT04026412	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) Followed by Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026412	A1 andere Population
38.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
39.	NCT04287894	A Phase Ib, Open-label, Single-center Study to Assess the Safety of Cancer-immunotherapy Induction With Tremelimumab and Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy and/or Resection in the Treatment of Locally Advanced NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287894	A2 andere Intervention
40.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chEmotherapy as First Line treAtment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334759	A1 andere Population
41.	NCT04625699	A Feasibility Study of Durvalumab + Tremelimumab in Resected Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Detectable Circulating Tumor DNA After Adjuvant Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625699	A1 andere Population
42.	NCT04638751	ARGONAUT: Development and Analysis of a Blood and Stool Sample Bank for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04638751	A2 andere Intervention
43.	NCT05000710	Single Arm Phase II, Multicenter Study of Concomitant Radiotherapy, Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Metastatic or Locally Advanced NSCLC Patients Progressing on First-line Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05000710	A2 andere Intervention
44.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187338	A2 andere Intervention
45.	NCT05380713	Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy Using Exquisite Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05380713	A1 andere Population
46.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05383001	
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
47.	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003715-38	A2 andere Intervention
48.	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000338-46	A2 andere Intervention
49.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	A2 andere Intervention
50.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	A2 andere Intervention
51.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
52.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	A1 andere Population
53.	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20	A2 andere Intervention
54.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	A1 andere Population
55.	2014-003717-29	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003717-29	A1 andere Population
56.	2014-003863-40	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003863-40	A1 andere Population
57.	2015-002001-11	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination with Tremelimumab in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002001-11	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
58.	2015-002934-32	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002934-32	A2 andere Intervention
59.	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003589-10	A1 andere Population
60.	2017-000577-36	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36	A1 andere Population
61.	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22	A1 andere Population
62.	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	A1 andere Population
63.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	2017-001857-14	A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14	A2 andere Intervention
65.	2017-002329-39	Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial (RAMPART): An international investigator-led phase III multi-arm multi-stage randomised controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002329-39	A1 andere Population
66.	2017-003226-33	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003226-33	A1 andere Population
67.	2017-004213-24	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ; PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004213-24	A3 andere Vergleichs-therapie
68.	2018-000867-10	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000867-10	A1 andere Population
69.	2018-001066-42	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001066-42	A1 andere Population
70.	2018-002014-13	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002014-13	Population
71.	2018-002852-34	Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMIPAC trial.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002852-34	A1 andere Population
72.	2018-003048-22	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003048-22	A1 andere Population
73.	2018-003115-21	A phase II whole exome sequencing-based basket trial for combination therapy with durvalumab (anti-PDL1) (MEDI4736) and tremelimumab (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003115-21	A1 andere Population
74.	2019-000308-13	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000308-13	A1 andere Population
75.	2020-003440-92	Tremelimumab and durvalumab combination For the non-operative management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The multicentre, single-arm, multi-cohort, Phase II INFINITY study.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003440-92	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	2020-004413-13	Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early stage NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004413-13	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
77.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947	A2 andere Intervention
78.	EUCTR2014-000338-46-DE	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) - ARCTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	A2 andere Intervention
79.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	A2 andere Intervention
80.	EUCTR2015-001279-39-BE	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE	A2 andere Intervention
81.	EUCTR2015-001279-39-NL	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL	
82.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	A2 andere Intervention
83.	EUCTR2016-001202-42-DE	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE	A1 andere Population
84.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022500	A2 andere Intervention
85.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043872	A1 andere Population
86.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383001	A1 andere Population
87.	EUCTR2017-003780-35-DE	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy - Re-Check. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003780-35-DE	
88.	EUCTR2014-003717-29-BE	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) - CONDOR. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003717-29-BE	A1 andere Population
89.	EUCTR2017-000577-36-BE	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study - DUTRELASCO trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000577-36-BE	A1 andere Population
90.	EUCTR2017-001538-25-DE	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC) - IMMUCHEC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001538-25-DE	A1 andere Population
91.	EUCTR2017-001664-37-IT	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC - MILES 5. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001664-37-IT	A2 andere Intervention
92.	EUCTR2017-003226-33-DE	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8) - CheckRad-CD8. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003226-33-DE	A1 andere Population
93.	EUCTR2017-004213-24-IT	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ζ PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(NSCLC) - BE.34. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004213-24-IT	
94.	EUCTR2018-000867-10-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-ES	A1 andere Population
95.	EUCTR2018-000867-10-NL	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-NL	A1 andere Population
96.	EUCTR2018-002014-13-FR	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma - DURIGAST. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002014-13-FR	A1 andere Population
97.	EUCTR2018-003048-22-DE	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition - RICE: Radio-Immuno-Chemotherapy for Cancer of the Esophagus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003048-22-DE	A1 andere Population
98.	EUCTR2018-003115-21-FR	A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trlal for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimuAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors - MATILDA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003115-21-FR	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		R2018-003115-21-FR	
99.	ACTRN12617001468314	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab +/- Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001468314	A3 andere Vergleichs-therapie
100.	ACTRN12618001742268	A Phase 2 trial of durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab with chemotherapy in metastatic EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) (ILLUMINATE).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268	A1 andere Population
101.	CTRI/2016/08/007169	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients - KESTREL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007169	A1 andere Population
102.	DRKS00009527	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). - MYSTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527	A2 andere Intervention
103.	DRKS00010227	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer (SCCHN) Patients - KESTREL. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010227	A1 andere Population
104.	ISRCTN89314418	Phase I/Ib trial of durvalumab (MEDI4736), tremelimumab + cetuximab in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (OBERON). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89314418	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105.	JPRN-JapicCTI-152828	A Phase 3, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828	A1 andere Population
106.	JPRN-JapicCTI-153025	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153025	A1 andere Population
107.	JPRN-JapicCTI-153067	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153067	A2 andere Intervention
108.	JPRN-JapicCTI-153074	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153074	A1 andere Population
109.	JPRN-JapicCTI-153107	A Phase 3 Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153107	A1 andere Population
110.	JPRN-JapicCTI-163211	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163211	
111.	JPRN-JapicCTI-173673	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173673	A7 anderer Publikationstyp
112.	JPRN-JapicCTI-173766	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173766	A1 andere Population
113.	JPRN-JapicCTI-183987	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183987	A5 anderer Studientyp
114.	NCT02319044	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319044	A1 andere Population
115.	NCT02340975	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340975	A1 andere Population
116.	NCT02369874	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369874	
117.	NCT02527434	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527434	A2 andere Intervention
118.	NCT02551159	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551159	A1 andere Population
119.	NCT02558894	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination With Tremelimumab in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558894	A1 andere Population
120.	NCT03426657	First-line Treatment of Locally Advanced HNSCC With Double Checkpoint Blockade and Radiotherapy Dependent on Intratumoral CD8+ T Cell Infiltration (CheckRad-CD8, EudraCT NUMBER: 2017-003226-33). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03426657	A1 andere Population
121.	NCT03430895	A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic, Non-transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430895	A1 andere Population
122.	NCT03450967	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab Combined With Proton Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450967	A1 andere Population
123.	NCT03784066	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Resectable, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		of the Oral Cavity: a Window of Opportunity Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784066	
124.	NCT04221555	Neoadjuvant Durvalumab (MEDI4736) Plus Docetaxel, Oxaliplatin, S-1 (DOS) Followed by Surgery and Adjuvant Durvalumab Plus S-1 Chemotherapy in Potentially Resectable MMR Proficient (pMMR) Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221555	A1 andere Population
125.	NCT04817826	Tremelimumab and Durvalumab Combination For the Non-operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-arm, Multi-cohort, Phase II INFINITY Study.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817826	A1 andere Population
126.	NTR6553	A phase 1b open label study of safety and tolerability in patients treated with stereotactic radiotherapy (to the primary tumor) combined with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in patients with stage 4 non-small cell lung cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553	A2 andere Intervention

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
CT.gov	47	46 (Nr. 1 – 46)	1
EU-CTR	31	30 (Nr. 47 – 76)	1
ICTRP	51	50 (Nr. 77 – 126)	1
Summe	129	126	3

Tabelle 4-133 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel (Population PD-L1 $\geq 50\%$)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000947	A2 andere Intervention
2.	NCT02141347	A Ph1 Open-Label Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of Tremelimumab /Tremelimumab With MEDI4736 in Japanese With Advanced Solid Malignancies or Tremelimumab in Japanese With Malignant Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141347	A2 andere Intervention
3.	NCT02154490	A Biomarker-Driven Master Protocol for Previously Treated Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154490	A1 andere Population
4.	NCT02179671	A Phase IIa, Open-Label, Multi-Center, Multi-Cohort, Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671	A2 andere Intervention
5.	NCT02352948	A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC).. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02352948	A2 andere Intervention
6.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(MYSTIC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453282	
7.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02542293	A2 andere Intervention
8.	NCT02586987	A Phase I, Open-Label, Multi-Centre Study to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of Selumetinib (AZD6244 Hyd-sulfate) in Combination With MEDI4736 and Selumetinib in Combination With MEDI4736 and Tremelimumab in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586987	A2 andere Intervention
9.	NCT02588131	A Single Arm, Phase II Clinical Study of Tremelimumab Combined With the Anti-PD-L1 MEDI4736 Monoclonal Antibody in Unresectable Malignant Mesothelioma Subjects: The NIBIT-MESO-1. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02588131	A1 andere Population
10.	NCT02592551	Window Of Opportunity Phase II Study Of MEDI4736 Or MEDI4736 + Tremelimumab In Surgically Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592551	A1 andere Population
11.	NCT02639026	Phase I Trial Of Hypofractionated Radiotherapy In Combination With MEDI4736 And Tremelimumab For Patients With Metastatic Melanoma And Lung, Breast And Pancreatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02639026	A2 andere Intervention
12.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658214	A5 anderer Studientyp
13.	NCT02701400	A Randomized Study of Tremelimumab Plus Durvalumab Combination With or Without Radiation in Relapsed Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02701400	
14.	NCT02888743	A Phase 2 Study of MEDI4736 (Durvalumab) and Tremelimumab Alone or in Combination With High or Low-Dose Radiation in Metastatic Colorectal and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888743	A2 andere Intervention
15.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937818	A1 andere Population
16.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022500	A2 andere Intervention
17.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043872	A1 andere Population
18.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03057106	A3 andere Vergleichs-therapie
19.	NCT03075527	A Phase 2 Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab in Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075527	A1 andere Population
20.	NCT03085849	A Phase I Study Evaluating the Safety and Efficacy of SGI-110 Followed by Combined Durvalumab Plus Tremelimumab in Subjects With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085849	A1 andere Population
21.	NCT03095274	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms of	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Gastroenteropancreatic or Lung Origin (the DUNE Trial). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095274	
22.	NCT03130764	Identification of Tumor Neoantigens During Immune Checkpoint Blockade in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03130764	A1 andere Population
23.	NCT03164772	A Phase 1/2 Study of Combination Immunotherapy and mRNA Vaccine in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03164772	A2 andere Intervention
24.	NCT03212469	A Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Anti-PDL1 (Durvalumab [MEDI4736]) + Anti CTLA-4 (Tremelimumab) Antibodies Administrated in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Lung, Oesophageus, Cervix, Vagina, Vulva or Anus. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03212469	A2 andere Intervention
25.	NCT03237377	Neoadjuvant Immunoradiation for Stage III Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237377	A2 andere Intervention
26.	NCT03275597	Comprehensive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to All Sites of Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Combined With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab Dual Immune Checkpoint Inhibition.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03275597	A2 andere Intervention
27.	NCT03319316	Randomized Phase II Study of Durvalumab and Tremelimumab Combination Versus Standard of Care Following First-line Platinum Based Chemotherapy in Two Cohorts of Patients With Non Squamous and Squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03319316	A1 andere Population
28.	NCT03373760	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373760	
29.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03509012	A2 andere Intervention
30.	NCT03581487	Phase I/II Trial Immunotherapy With Durvalumab and Tremelimumab With Continuous or Intermittent MEK Inhibitor Selumetinib in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03581487	A2 andere Intervention
31.	NCT03703297	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03703297	A1 andere Population
32.	NCT03923270	Sequential Maintenance With Thoracic Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736) Monotherapy or Durvalumab (MEDI 4736) Combinations (Tremelimumab or Olaparib) in Patients With Extensive Stage-Small Cell Lung Cancer After First Line Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03923270	A1 andere Population
33.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03963414	A1 andere Population
34.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03965468	A1 andere Population
35.	NCT03975114	A Randomized Phase 2 Study Comparing Immunotherapy With Chemotherapy in the Treatment of Elderly Patients With Advanced NSCLC (MILES-5). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03975114	
36.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03994393	A1 andere Population
37.	NCT04026412	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab Plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) Followed by Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04026412	A1 andere Population
38.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168	A2 andere Intervention
39.	NCT04287894	A Phase Ib, Open-label, Single-center Study to Assess the Safety of Cancer-immunotherapy Induction With Tremelimumab and Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy and/or Resection in the Treatment of Locally Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04287894	A2 andere Intervention
40.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334759	A1 andere Population
41.	NCT04625699	A Feasibility Study of Durvalumab + Tremelimumab in Resected Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Detectable Circulating Tumor DNA After Adjuvant Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04625699	A1 andere Population
42.	NCT04638751	ARGONAUT: Development and Analysis of a Blood and Stool Sample Bank for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04638751	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	NCT05000710	Single Arm Phase II, Multicenter Study of Concomitant Radiotherapy, Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Metastatic or Locally Advanced NSCLC Patients Progressing on First-line Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05000710	A2 andere Intervention
44.	NCT05187338	Triplex CTLA4/PD1/PDL1 Checkpoint Inhibitors Combination Therapy for Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187338	A2 andere Intervention
45.	NCT05380713	Surgery for Mesothelioma After Radiation Therapy Using Exquisite Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05380713	A1 andere Population
46.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05383001	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
47.	2015-003715-38	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003715-38	A2 andere Intervention
48.	2014-000338-46	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000338-46	A2 andere Intervention
49.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	
50.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	A2 andere Intervention
51.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	A1 andere Population
52.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	A1 andere Population
53.	2016-002858-20	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic or lung origin (the DUNE trial).. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002858-20	A2 andere Intervention
54.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	2014-003717-29	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003717-29	A1 andere Population
56.	2014-003863-40	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003863-40	A1 andere Population
57.	2015-002001-11	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination with Tremelimumab in Patients with Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002001-11	A1 andere Population
58.	2015-002934-32	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002934-32	A2 andere Intervention
59.	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003589-10	A1 andere Population
60.	2017-000577-36	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36	A1 andere Population
61.	2017-001375-22	EORTC ILOC study: Phase II of immunotherapy plus local tumor ablation (RFA or stereotactic radiotherapy) in patients with colorectal cancer liver metastases. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001375-22	
62.	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	A1 andere Population
63.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	A2 andere Intervention
64.	2017-001857-14	A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001857-14	A2 andere Intervention
65.	2017-002329-39	Renal Adjuvant MultiPle Arm Randomised Trial (RAMPART): An international investigator-led phase III multi-arm multi-stage randomised controlled platform trial of adjuvant therapy in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002329-39	A1 andere Population
66.	2017-003226-33	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003226-33	A1 andere Population
67.	2017-004213-24	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ; PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004213-24	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	2018-000867-10	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000867-10	A1 andere Population
69.	2018-001066-42	A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001066-42	A1 andere Population
70.	2018-002014-13	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002014-13	A1 andere Population
71.	2018-002852-34	Progression-free Survival after Minimally Invasive Surgical Microwave Ablation plus Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab for Unresectable Non-metastatic Locally Advanced Pancreatic Cancer. MIMIPAC trial.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002852-34	A1 andere Population
72.	2018-003048-22	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003048-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
73.	2018-003115-21	A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trIal for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimumAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003115-21	A1 andere Population
74.	2019-000308-13	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000308-13	A1 andere Population
75.	2020-003440-92	TremellImumab aNd durvalumab combination For the non-operatIve management (NOM) of Microsatellite InstabiliTY (MSI)-high resectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The multicentre, single-arm, multi-cohort, Phase II INFINITY study.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003440-92	A1 andere Population
76.	2020-004413-13	Dual-immunotherapy and short-course medium-dose radiotherapy, followed by surgery for tumor microenvironment modification in early stage NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004413-13	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
77.	NCT02000947	A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02000947	A2 andere Intervention
78.	EUCTR2014-000338-46-DE	A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) - ARCTIC. ICTRP. 2022.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	
79.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453282	A2 andere Intervention
80.	EUCTR2015-001279-39-BE	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-BE	A2 andere Intervention
81.	EUCTR2015-001279-39-NL	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) - MYSTIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001279-39-NL	A2 andere Intervention
82.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542293	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	EUCTR2016-001202-42-DE	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001202-42-DE	A1 andere Population
84.	NCT03022500	Phase II Study of Durvalumab + Tremelimumab in Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022500	A2 andere Intervention
85.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03043872	A1 andere Population
86.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383001	A1 andere Population
87.	EUCTR2017-003780-35-DE	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy - Re-Check. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003780-35-DE	A1 andere Population
88.	EUCTR2014-003717-29-BE	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) - CONDOR. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003717-29-BE	A1 andere Population
89.	EUCTR2017-	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	000577-36-BE	the oral cavity: a window of opportunity study - DUTRELASCO trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000577-36-BE	Population
90.	EUCTR2017-001538-25-DE	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC) - IMMUCHEC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001538-25-DE	A1 andere Population
91.	EUCTR2017-001664-37-IT	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC - MILES 5. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001664-37-IT	A2 andere Intervention
92.	EUCTR2017-003226-33-DE	First-line treatment of locally advanced HNSCC with double checkpoint blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T cell infiltration (CheckRad-CD8) - CheckRad-CD8. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003226-33-DE	A1 andere Population
93.	EUCTR2017-004213-24-IT	A RANDOMIZED TRIAL OF DURVALUMAB AND TREMELIMUMAB ; PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH-RISK, METASTATIC (STAGE IV) SQUAMOUS OR NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) - BE.34. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004213-24-IT	A3 andere Vergleichs-therapie
94.	EUCTR2018-000867-10-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Stage I-III Limited Disease Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-ES	A1 andere Population
95.	EUCTR2018-000867-10-NL	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) - ADRIATIC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000867-10-NL	
96.	EUCTR2018-002014-13-FR	A randomized phase II study evaluating FOLFIRI + durvalumab vs FOLFIRI + durvalumab and tremelimumab in second-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma - DURIGAST. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002014-13-FR	A1 andere Population
97.	EUCTR2018-003048-22-DE	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition - RICE: Radio-Immuno-Chemotherapy for Cancer of the Esophagus. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003048-22-DE	A1 andere Population
98.	EUCTR2018-003115-21-FR	A phase II whole exoMe sequencing-bAsed baskeT trlal for combination therapy with durvaLumab (anti-PDL1) (MEDI4736) anD tremelimumAb (anti-CTLA4) in patients with metastatic solid tumors - MATILDA. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003115-21-FR	A1 andere Population
99.	ACTRN12617001468314	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab +/- Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001468314	A3 andere Vergleichs-therapie
100.	ACTRN12618001742268	A Phase 2 trial of durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab with chemotherapy in metastatic EGFR mutant non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) (ILLUMINATE).. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001742268	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
101.	CTRI/2016/08/007169	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients - KESTREL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007169	A1 andere Population
102.	DRKS00009527	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). - MYSTIC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009527	A2 andere Intervention
103.	DRKS00010227	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer (SCCHN) Patients - KESTREL. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010227	A1 andere Population
104.	ISRCTN89314418	Phase I/Ib trial of durvalumab (MEDI4736), tremelimumab + cetuximab in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (OBERON). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89314418	A1 andere Population
105.	JPRN-JapicCTI-152828	A Phase 3, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152828	A1 andere Population
106.	JPRN-JapicCTI-153025	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153025	
107.	JPRN-JapicCTI-153067	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153067	A2 andere Intervention
108.	JPRN-JapicCTI-153074	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153074	A1 andere Population
109.	JPRN-JapicCTI-153107	A Phase 3 Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153107	A1 andere Population
110.	JPRN-JapicCTI-163211	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163211	A2 andere Intervention
111.	JPRN-JapicCTI-173673	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173673	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
112.	JPRN-JapicCTI-173766	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173766	A1 andere Population
113.	JPRN-JapicCTI-183987	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183987	A5 anderer Studientyp
114.	NCT02319044	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319044	A1 andere Population
115.	NCT02340975	A Phase 1b/2 Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in Subjects With Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340975	A1 andere Population
116.	NCT02369874	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02369874	A1 andere Population
117.	NCT02527434	A Phase II, Multi-Center, Open-Label Study of Tremelimumab Monotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02527434	A2 andere Intervention
118.	NCT02551159	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02551159	
119.	NCT02558894	A Phase II Open-Label, Multi-Center Study of MEDI4736 Evaluated as Single Agent or in Combination With Tremelimumab in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558894	A1 andere Population
120.	NCT03426657	First-line Treatment of Locally Advanced HNSCC With Double Checkpoint Blockade and Radiotherapy Dependent on Intratumoral CD8+ T Cell Infiltration (CheckRad-CD8, EudraCT NUMBER: 2017-003226-33). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03426657	A1 andere Population
121.	NCT03430895	A Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic, Non-transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430895	A1 andere Population
122.	NCT03450967	A Phase II Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab Combined With Proton Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450967	A1 andere Population
123.	NCT03784066	Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Resectable, Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: a Window of Opportunity Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784066	A1 andere Population
124.	NCT04221555	Neoadjuvant Durvalumab (MEDI4736) Plus Docetaxel, Oxaliplatin, S-1 (DOS) Followed by Surgery and Adjuvant Durvalumab Plus S-1 Chemotherapy in Potentially Resectable MMR Proficient (pMMR) Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04221555	A1 andere Population
125.	NCT04817826	Tremelimumab and Durvalumab Combination For the Non-operative Management (NOM) of Microsatellite Instability (MSI)-High Resectable Gastric or	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Gastroesophageal Junction Cancer: The Multicentre, Single-arm, Multi-cohort, Phase II INFINITY Study.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04817826	
126.	NTR6553	A phase 1b open label study of safety and tolerability in patients treated with stereotactic radiotherapy (to the primary tumor) combined with durvalumab (MEDI4736) and tremelimumab in patients with stage 4 non-small cell lung cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6553	A2 andere Intervention

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (PD-L1-Expression <50%)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registerinträge	Eingeschlossene Registerinträge
CT.gov	20	19 (Nr. 1 – 19)	1
EU-CTR	14	13 (Nr. 20 – 32)	1
ICTRP	13	12 (Nr. 33 – 44)	1
Summe	47	44	3

Tabelle 4-134 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Population PD-L1 <50%)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01454102	A Multi-arm Phase I Safety Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454102	A2 andere Intervention
2.	NCT02259621	Neoadjuvant Nivolumab, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259621	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT02419495	Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419495	A2 andere Intervention
4.	NCT02477826	An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects With Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02477826	A2 andere Intervention
5.	NCT02659059	A Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab (Part 1); and Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy (Part 2) as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659059	A5 anderer Studientyp
6.	NCT02864251	Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) Plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab Plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed Plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Who Failed 1L or 2L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864251	A1 andere Population
7.	NCT02899299	A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Pemetrexed With Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899299	A1 andere Population
8.	NCT02998528	Randomized, OpenLabel, Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02998528	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT03158129	Phase II Study of Induction Checkpoint Blockade for Untreated Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancers Amenable for Surgical Resection. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158129	A1 andere Population
10.	NCT03256136	A Phase II Study of Nivolumab in Combination With Carboplatin and Pemetrexed, or Nivolumab in Combination With Ipilimumab, in Patients With Advanced, EGFR-mutant or ALK-rearranged, Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03256136	A1 andere Population
11.	NCT03351361	Randomized Phase III Study Testing Nivolumab and Ipilimumab Versus a Carboplatin Based Doublet in First Line Treatment of PS 2 or Elderly (More Than 70 Years Old) Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03351361	A2 andere Intervention
12.	NCT03663166	Radiation and Chemotherapy With Ipilimumab Followed by Nivolumab for Patients With Stage III Unresectable NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03663166	A1 andere Population
13.	NCT03823625	SQUINT (Squamous Immunotherapy Nivolumab-Ipilimumab Trial): 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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823625	A3 andere Vergleichstherapie
14.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334759	A1 andere Population
15.	NCT04929041	A Randomized Phase II/III Trial of Modern Immunotherapy Based Systemic Therapy With or Without SBRT for PD-L1-Negative, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04929041	A3 andere Vergleichstherapie
16.	NCT04966676	Beyond Chemotherapy: Nivolumab-Ipilimumab With cfDNA-guided Treatment Intensification as a Chemotherapy-sparing Strategy in Metastatic Non-small	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04966676	
17.	NCT05012254	Nivolumab Plus Ipilimumab Plus Two Cycles of Platinum-based Chemotherapy as First Line Treatment for Stage IV/Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Synchronous Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05012254	A5 anderer Studientyp
18.	NCT05136677	A Phase II, Randomized, Open-label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Pemetrexed With Cisplatin or Carboplatin as First-line Therapy for Unresectable Pleural Mesothelioma in Chinese Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136677	A1 andere Population
19.	NCT05597800	A Phase 2, Multicenter, Open Label, Clinical Trial Evaluating Safety and Activity of Nivolumab/Ipilimumab and Chemotherapy Combination in Advanced NSCLC Patients With HIV, HBV, HCV and Post-acute Sequelae of SARS-CoV2 Infection (PASC).. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05597800	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
20.	2014-003630-23	An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003630-23	A2 andere Intervention
21.	2017-002672-38	Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation, T790M Negative Who Failed 1L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002672-38	A1 andere Population
22.	2016-003536-21	Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Nivolumab and Ipilimumab versus Platinum-Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003536-21	
23.	2007-001256-39	A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carboplatin) Compared to Taxol®/Paraplatin® Alone in Previously Untreated Subjects with Lung Cancer + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific, version 2.0 dated 20-Jul-07. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-001256-39	A2 andere Intervention
24.	2014-002604-25	Randomized, Multicenter, Double- Blind, Phase 3 Trial Comparing the Efficacy of Ipilimumab in Addition to Paclitaxel and Carboplatin versus Placebo in Addition to Paclitaxel and Carboplatin in Subjects with Stage IV/Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Squamous Histology.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002604-25	A2 andere Intervention
25.	2016-000725-39	An Open Label, Randomized, Two Arm Phase III Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Extreme Study Regimen (cetuximab + cisplatin/carboplatin + fluorouracil) as First Line Therapy in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000725-39	A1 andere Population
26.	2016-001514-20	A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001514-20	A1 andere Population
27.	2016-003543-11	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003543-11	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	2016-004857-33	A phase II single arm clinical trial of a Tailored ImmunoTherapy Approach with Nivolumab in subjects with metastatic or advanced Transitional Cell Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004857-33	A2 andere Intervention
29.	2017-002540-33	A randomized phase 3 trial comparing continuation Nivolumab-Ipilimumab doublet immunotherapy until progression versus observation in treatment-naive patients with PDL1-positive stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Nivolumab-Ipilimumab induction treatment. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002540-33	A2 andere Intervention
30.	2017-002842-60	Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002842-60	A2 andere Intervention
31.	2018-000406-36	Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study (VESTIGE). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000406-36	A1 andere Population
32.	2019-001222-98	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001222-98	A1 andere Population
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
33.	NCT02477826	An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects With Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477826	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	EUCTR2017-002672-38-ES	Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation, T790M Negative Who Failed 1L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy - CheckMate 722: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 722. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002672-38-ES	A1 andere Population
35.	NCT02998528	Randomized, OpenLabel, Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Early Stage NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998528	A1 andere Population
36.	EUCTR2016-001514-20-CZ	A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma - CheckMate 648. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001514-20-CZ	A1 andere Population
37.	EUCTR2017-002842-60-FR	Randomised phase III study testing nivolumab and ipilimumab versus a carboplatin based doublet in first line treatment of PS 2 or elderly (more than 70 years old) patients with advanced non-small cell lung cancer - Lena eENERGY. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002842-60-FR	A2 andere Intervention
38.	JPRN-JapicCTI-153065	An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy Versus Platinum Doublet Chemotherapy in Subjects With Chemotherapy-Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153065	A2 andere Intervention
39.	JPRN-JapicCTI-163431	Open-Label, Randomized Trial of Nivolumab (BMS-936558) plus Pemetrexed/Platinum or Nivolumab plus Ipilimumab (BMS-734016) vs Pemetrexed plus Platinum in Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects with Epidermal Growth Factor Receptor	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(EGFR) Mutation, T790M Negative Who Failed 1L EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163431	
40.	JPRN-JapicCTI-173653	A Neoadjuvant Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 816). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173653	A1 andere Population
41.	JPRN-JapicCTI-183944	A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183944	A7 anderer Publikationstyp
42.	JPRN-jRCTs031210688	A Phase II Study of Nivolumab and Ipilimumab in Combination with Chemotherapy after Lung Stereotactic Body Radiotherapy as First-Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. - NEJ053C. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210688	A5 anderer Studientyp
43.	NCT02741570	An Open Label, Randomized, Two Arm Phase III Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Extreme Study Regimen (Cetuximab + Cisplatin/Carboplatin + Fluorouracil) as First Line Therapy in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741570	A1 andere Population
44.	NCT03443856	Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): an Open Label Randomized Controlled Phase-2-study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 23.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03443856	A1 andere Population

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	120	117 (Nr. 1 – 117)	3
EU-CTR	79	77 (Nr. 118 – 194)	2
ICTRP	69	68 (Nr. 195 – 262)	1
Summe	268	262	6

Tabelle 4-135 Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Population PD-L1 $\geq 50\%$)

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01840579	A Phase I Study of MK-3475 Alone in Subjects With Advanced Solid Tumors and in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy or Immunotherapy in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01840579	A5 anderer Studientyp
2.	NCT02009449	A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009449	A5 anderer Studientyp
3.	NCT02039674	A Phase I/II Study of MK-3475 (SCH900475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039674	A2 andere Intervention
4.	NCT02194738	Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial (ALCHEMIST). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194738	A1 andere Population
5.	NCT02382406	A Phase I/II Study of Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02382406	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393248	A2 andere Intervention
7.	NCT02402920	Phase I Trial of MK-3475 and Concurrent Chemo/Radiation for the Elimination of Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02402920	A1 andere Population
8.	NCT02419495	Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419495	A2 andere Intervention
9.	NCT02439450	A Phase 1b/2 Study of Viagenpumatucl-L (HS-110) in Combination With Multiple Treatment Regimens in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (The "DURGA" Trial). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02439450	A2 andere Intervention
10.	NCT02578680	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02578680	A2 andere Intervention
11.	NCT02580994	REACTION: A Phase II Study of Etoposide and Cis/Carboplatin With or Without Pembrolizumab in Untreated Extensive Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02580994	A1 andere Population
12.	NCT02581943	Immune Response in Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Performance Status of 2 Treated With a Combination of Pembrolizumab and Low Dose Weekly Carboplatin/Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02581943	A3 andere Vergleichstherapie
13.	NCT02591615	Randomized Phase II Trial Evaluating the Optimal Sequencing of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in Patients With Chemotherapy Naive Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02591615	
14.	NCT02621398	Moving PD-1 Blockade With Pembrolizumab Into Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621398	A1 andere Population
15.	NCT02707666	A Pilot Window-of-opportunity Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02707666	A1 andere Population
16.	NCT02710396	Identifying Genetic Predictors of Durable Clinical Benefit to Pembrolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02710396	A5 anderer Studientyp
17.	NCT02775435	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02775435	A2 andere Intervention
18.	NCT02784171	A Phase II/III Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02784171	A1 andere Population
19.	NCT02862457	A Phase I Study of INCB024360 (Epacadostat) Alone, INCB024360 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475), and INCB024360 and Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-434). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02862457	A2 andere Intervention
20.	NCT02922764	A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Expansion in Select Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02922764	A2 andere Intervention
21.	NCT02934503	A Phase II Study of Pembrolizumab and Dynamic PD-L1 Expression in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(SCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02934503	Population
22.	NCT02987998	A Phase I Safety and Feasibility Study of Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in Resectable Stage 3A Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987998	A1 andere Population
23.	NCT03053856	Phase II, Single-arm Study of Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03053856	A1 andere Population
24.	NCT03058289	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03058289	A2 andere Intervention
25.	NCT03066778	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475/SCH900475) in Combination With Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03066778	A1 andere Population
26.	NCT03085914	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 (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085914	A2 andere Intervention
27.	NCT03138889	A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03138889	A2 andere Intervention
28.	NCT03242915	Phase II Multi-center Study of Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients With	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Targetable Genetic Alterations in Their Tumor Previously Treated With Appropriate Targeted Agents With Progressive Disease. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03242915	
29.	NCT03307785	Phase 1b Dose-Finding Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042 in Patients With Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307785	A2 andere Intervention
30.	NCT03322566	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 Placebo as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03322566	A2 andere Intervention
31.	NCT03380871	An Open-Label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 With Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380871	A2 andere Intervention
32.	NCT03396445	A Phase 1 Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03396445	A2 andere Intervention
33.	NCT03425643	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 Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425643	A1 andere Population
34.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485209	A1 andere Population
35.	NCT03515837	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03515837	
36.	NCT03520686	QUILT 2.023: A Phase 3, Open-Label, 3-Cohort Randomized Study of N-803, in Combination With Current Standard of Care VS Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520686	A3 andere Vergleichs-therapie
37.	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial (SPRINT). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523702	A1 andere Population
38.	NCT03559049	A Phase I/II Multi-site Study of Rucaparib and Pembrolizumab Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After Initial Therapy With Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559049	A2 andere Intervention
39.	NCT03562871	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 With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03562871	A2 andere Intervention
40.	NCT03582475	Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum-Based Chemotherapy in Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium and Prostate. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03582475	A1 andere Population
41.	NCT03631199	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 Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631199	A2 andere Intervention
42.	NCT03631784	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants With Unresectable, Locally	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631784	
43.	NCT03664024	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03664024	A2 andere Intervention
44.	NCT03709147	Exploiting Metformin Plus/Minus Cyclic Fasting Mimicking Diet (FMD) to Improve the Efficacy of First Line Chemo-immunotherapy in Advanced LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709147	A2 andere Intervention
45.	NCT03760575	Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Image-Guided Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760575	A1 andere Population
46.	NCT03774732	PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03774732	A2 andere Intervention
47.	NCT03793179	EA5163/S1709 INSIGNA : A Randomized, Phase III Study of Firstline Immunotherapy Alone or in Combination With Chemotherapy in Induction/Maintenance or Postprogression in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Immunobiomarker SIGNature-Driven Analysis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03793179	A2 andere Intervention
48.	NCT03829319	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 First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03829319	A2 andere Intervention
49.	NCT03846310	A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03846310	
50.	NCT03875092	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03875092	A2 andere Intervention
51.	NCT03901378	A Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Etoposide in Chemotherapy naïve Patients With Metastatic or Unresectable High Grade Gastroenteropancreatic or Lung (Excluding Small Cell) Neuroendocrine Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03901378	A2 andere Intervention
52.	NCT03950674	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03950674	A2 andere Intervention
53.	NCT03976323	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 Treatment of Participants With Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976323	A2 andere Intervention
54.	NCT03976362	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 Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03976362	A2 andere Intervention
55.	NCT04061590	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab-Based Combination Immunotherapy in the Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04061590	A1 andere Population
56.	NCT04083599	A First-in-Human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Anti-tumor	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Activity of GEN1042 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04083599	
57.	NCT04094909	Efficacy and Safety of Rh-endostatin (Endostar) Combined With Platinum-based Doublet Chemotherapy and Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094909	A2 andere Intervention
58.	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115410	A5 anderer Studientyp
59.	NCT04153565	A Phase Ib Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Treatment-naive Participants With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (KEYNOTE-A17).. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04153565	A1 andere Population
60.	NCT04153734	Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Patients With PD-L1 \geq 50% Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Multicenter Prospective Single Arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04153734	A2 andere Intervention
61.	NCT04165070	KEYMAKER-U01 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 Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04165070	A2 andere Intervention
62.	NCT04166487	Pilot Study of Serial Plasma Genotyping to Guide the Adaptive Treatment of Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04166487	A5 anderer Studientyp
63.	NCT04194944	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 Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944	
64.	NCT04216316	A Phase IB and Randomized Open-Label Phase II Study of Berzosertib (M6620, VX-970) in Combination With Carboplatin/Gemcitabine/Pembrolizumab in Patients With Chemotherapy-Naïve Advanced Non-Small Cell Lung Cancer of Squamous Cell Histology. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216316	A2 andere Intervention
65.	NCT04222972	A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of RET Fusion-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222972	A1 andere Population
66.	NCT04253964	Phase II Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04253964	A5 anderer Studientyp
67.	NCT04265534	A Phase 2 Randomized, Multicenter, Double-Blind Study of the Glutaminase Inhibitor Telaglenastat With Pembrolizumab and Chemotherapy Versus Placebo With Pembrolizumab and Chemotherapy in First-Line, Metastatic KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04265534	A2 andere Intervention
68.	NCT04267848	Integration of Immunotherapy Into Adjuvant Therapy for Resected NSCLC: ALCHEMIST Chemo-IO (ACCIO). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267848	A1 andere Population
69.	NCT04332367	Phase II, Single-Arm Study Of Carboplatin, Weekly Taxane, And Ramucirumab In Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Progressive Disease On Maintenance Pemetrexed And/Or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04332367	A5 anderer Studientyp
70.	NCT04339218	Cryoablation in Combination (or Not) With Pembrolizumab and Pemetrexed-carboplatin in First-line Treatment for Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma: A Randomized Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04339218	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
71.	NCT04380636	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 Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04380636	A1 andere Population
72.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04452214	A2 andere Intervention
73.	NCT04465942	Immunotherapy in Lung Cancer: Which Treatment After Immunotherapy Cessation: A Prospective Registry From the European Lung Cancer Working Party. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04465942	A5 anderer Studientyp
74.	NCT04524689	Open-label, Phase 2 Study of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With CEACAM5 Positive Expression Advanced/Metastatic Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524689	A2 andere Intervention
75.	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of 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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04526691	A2 andere Intervention
76.	NCT04533451	Older Non-Small Cell Lung Cancer Patients (>= 70 Years of Age) Treated With First-Line MK-3475 (Pembrolizumab)+/- Chemotherapy (Oncologist's/Patient's Choice). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04533451	A3 andere Vergleichstherapie
77.	NCT04547504	Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC)	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With PDL1 Expression $\geq 50\%$. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04547504	
78.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04561362	A2 andere Intervention
79.	NCT04581824	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581824	A2 andere Intervention
80.	NCT04586465	Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-programmed Cell Death Protein 1 Combination With Chemotherapy for Stage IIa-IIIb Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04586465	A1 andere Population
81.	NCT04613596	A Phase 2 Trial of MRTX849 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04613596	A2 andere Intervention
82.	NCT04619797	A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04619797	A2 andere Intervention
83.	NCT04624204	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-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants With Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04624204	
84.	NCT04638582	Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab or Pembrolizumab With Histology-Specific Chemotherapy for Operable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04638582	A1 andere Population
85.	NCT04698681	Screening Protocol to Detect Mutation of KEAP1 or NRF2/NFE2L2 Genes in Patients With Stage IV, 1L Non-Small Cell Lung Cancer to Determine Eligibility for the KEAPSAKE Clinical Trial (NCT04265534). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04698681	A4 andere Endpunkte
86.	NCT04716933	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 First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04716933	A2 andere Intervention
87.	NCT04750083	A Phase II/III Study Comparing HX008 (a Humanized Monoclonal Antibody Against PD-1) Plus Chemotherapy With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04750083	A2 andere Intervention
88.	NCT04856176	A Phase II Trial of GM-CSF Plus Maintenance Pembrolizumab +/- Pemetrexed After Completion of First Line Chemo-Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With PDL-1 of 1%-49%. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04856176	A2 andere Intervention
89.	NCT04924101	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 Participants With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04924101	A1 andere Population
90.	NCT04929041	A Randomized Phase II/III Trial of Modern Immunotherapy Based Systemic Therapy With or Without SBRT for PD-L1-Negative, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04929041	
91.	NCT04956692	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04956692	A2 andere Intervention
92.	NCT04964960	Phase II Investigation of Use of CNS Active Pembrolizumab and Chemotherapy for Asymptomatic Brain Metastasis From Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04964960	A5 anderer Studientyp
93.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04967417	A2 andere Intervention
94.	NCT04989322	A Phase 2 Open-label Single-arm Study to Evaluate the Combination of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Targetable Mutation and Failed Standard Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989322	A1 andere Population
95.	NCT04993677	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04993677	A5 anderer Studientyp
96.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05048797	A2 andere Intervention
97.	NCT05081674	Evaluation of Costs and Outcomes of the Implementation of Treatment Protocol Based on Rational Utilization of Anti-PD1 Agents in Patients With Non-small-cell Lung Cancer in the Brazilian Public Health System. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter:	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT05081674	
98.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05186974	A2 andere Intervention
99.	NCT05222087	PRIME_LUNG: Primary Radiotherapy In METastatic Lung Cancer. A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05222087	A3 andere Vergleichs-therapie
100.	NCT05224141	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination With Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination With Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05224141	A1 andere Population
101.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05226598	A2 andere Intervention
102.	NCT05255302	A Phase II-III Randomized Trial Evaluating Maintenance Pembrolizumab (± Pemetrexed) Until Progression Versus Observation (± Pemetrexed) After 6 Months of Platinum-based Doublet Chemotherapy Plus Pembrolizumab Induction Treatment in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05255302	A3 andere Vergleichs-therapie
103.	NCT05258279	A Phase II Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab (MK-3475) for Patients With Pretreated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05258279	A1 andere Population
104.	NCT05267366	Phase II Randomized Trial of Carboplatin/Cisplatin+Pemetrexed+PD-1 Inhibitor+/- Bevacizumab in Stage IV Non-squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05267366	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105.	NCT05267470	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05267470	A5 anderer Studientyp
106.	NCT05273827	Clinical Observation of the Effect of Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy on Perioperative Analgesia and Postoperative Delirium in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05273827	A5 anderer Studientyp
107.	NCT05298423	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab With Pembrolizumab) in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05298423	A1 andere Population
108.	NCT05358548	Alternating Treatment Plans for Participants With Advanced Thoracic/Head & Neck Cancers (ATATcH). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05358548	A5 anderer Studientyp
109.	NCT05384015	A Phase II Study of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy Combination in First Line Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05384015	A1 andere Population
110.	NCT05469178	Phase 1b/2a Safety and Tolerability Study of Bemcentinib With Pembrolizumab/Carboplatin/Pemetrexed in Subjects With Untreated Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Without/With a STK11 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05469178	A2 andere Intervention
111.	NCT05501665	SiCARIO (Split Course Adaptive Radioimmunotherapy) for the Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Using Biologically-Adaptive Radiotherapy - A Phase I/II Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05501665	A5 anderer Studientyp
112.	NCT05502237	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination With	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05502237	
113.	NCT05555732	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05555732	A2 andere Intervention
114.	NCT05623319	Phase 2 Trial of Translational Approach to First Line cHemoimmunotherapy Followed by Maintenance With pembrolizumab and Olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05623319	A1 andere Population
115.	NCT05687266	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05687266	A2 andere Intervention
116.	NCT05689671	Atezolizumab/Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab/Platinum/Pemetrexed in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05689671	A2 andere Intervention
117.	NCT05691829	A Phase II Trial of Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05691829	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
118.	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(KEYNOTE-189).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003694-15	
119.	2014-003090-42	REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003090-42	A1 andere Population
120.	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38	A2 andere Intervention
121.	2016-004309-15	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 Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004309-15	A1 andere Population
122.	2016-004678-16	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16	A2 andere Intervention
123.	2019-003474-35	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab with or without Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003474-35	A2 andere Intervention
124.	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001810-27	
125.	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001832-21	A1 andere Population
126.	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005076-26	A1 andere Population
127.	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004188-11	A1 andere Population
128.	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000139-28	A2 andere Intervention
129.	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001547-32	A2 andere Intervention
130.	2018-004720-11	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 Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004720-11	
131.	2018-004721-88	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 Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004721-88	A2 andere Intervention
132.	2019-001979-36	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 Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	A2 andere Intervention
133.	2019-002463-10	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10	A1 andere Population
134.	2020-002851-39	A PHASE II/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TIRAGOLUMAB IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002851-39	A2 andere Intervention
135.	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002037-42	A5 anderer Studientyp
136.	2021-004280-27	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023].	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004280-27	
137.	2021-005034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005034-42	A1 andere Population
138.	2021-006044-27	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab (± pemetrexed) until progression versus observation (± pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006044-27	A3 andere Vergleichstherapie
139.	2020-005230-15	A Phase II study of pembrolizumab, lenvatinib and chemotherapy combination in first line extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005230-15	A1 andere Population
140.	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001749-26	A1 andere Population
141.	2014-002447-18	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002447-18	A1 andere Population
142.	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003574-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2014-003574-16	
143.	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003698-41	A1 andere Population
144.	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000972-88	A1 andere Population
145.	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001123-22	A2 andere Intervention
146.	2015-002325-18	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002325-18	A1 andere Population
147.	2016-001314-25	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001314-25	A1 andere Population
148.	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001331-12	A1 andere Population
149.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2016-002312-41	
150.	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003447-11	A1 andere Population
151.	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003832-19	A1 andere Population
152.	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003934-25	A1 andere Population
153.	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20	A1 andere Population
154.	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004408-76	A1 andere Population
155.	2017-000579-10	An open label, single-arm, phase 2 study of pembrolizumab and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with metastatic urothelial carcinoma after chemotherapy failure; the PEANUT study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000579-10	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=2017-000579-10	
156.	2017-000689-30	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000689-30	A1 andere Population
157.	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000958-19	A1 andere Population
158.	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50%. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001041-27	A2 andere Intervention
159.	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36	A2 andere Intervention
160.	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001139-38	A1 andere Population
161.	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001338-24	
162.	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001741-27	A2 andere Intervention
163.	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin (C) versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized Phase II study within the German interdisciplinary study group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002546-74	A1 andere Population
164.	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002932-18	A1 andere Population
165.	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004758-40	A1 andere Population
166.	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34	A1 andere Population
167.	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum:	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001440-53	
168.	2018-001527-39	A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001527-39	A1 andere Population
169.	2018-002080-25	A TRANSLATIONAL RANDOMIZED PHASE III STUDY EXPLORING THE EFFECT OF THE ADDITION OF CAPECITABINE TO CARBOPLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN EARLY “TRIPLE NEGATIVE” BREAST CANCER.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002080-25	A1 andere Population
170.	2018-003959-37	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003959-37	A1 andere Population
171.	2018-004843-22	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 Participants with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004843-22	A1 andere Population
172.	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000318-12	A1 andere Population
173.	2019-000569-19	Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemotherapy and lenvatinib monotherapy in participants with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that have progressed after platinum therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors) (LEAP-009). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000569-19	
174.	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002006-51	A1 andere Population
175.	2019-002743-26	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002743-26	A3 andere Vergleichstherapie
176.	2019-003981-42	A Randomized, Double-Blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 in Combination with Pembrolizumab and 5FU-Platinum Chemotherapy versus Placebo in Combination with Pembrolizumab plus 5FU-Platinum Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003981-42	A1 andere Population
177.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2 Overexpressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	A1 andere Population
178.	2019-004542-15	An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004542-15	A1 andere Population
179.	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Netrin-1 (NP137) in combination with carboplatin plus paclitaxel and/or pembrolizumab in patients with locally advanced/metastatic endometrial carcinoma or cervix carcinoma progressing/relapsing after	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		at least one prior systemic chemotherapy.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000172-38	
180.	2020-001911-26	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001911-26	A1 andere Population
181.	2020-002327-11	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002327-11	A2 andere Intervention
182.	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression $\geq 50\%$ on tumor cells. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86	A3 andere Vergleichs-therapie
183.	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003424-17	A1 andere Population
184.	2020-003433-37	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE PROGRESSED ON PRIOR ANTI-PD-(L)1 THERAPY AND CHEMOTHERAPY (COSTAR LUNG). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
185.	2020-003562-39	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Monotherapy Compared to Standard Chemotherapy or Zimberelimab Combined with AB154 in Front-Line, PD-L1-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003562-39	A2 andere Intervention
186.	2020-004083-25	Phase II investigational study of pembrolizumab combination with chemotherapy in platinum-sensitive recurrent low-grade serous ovarian cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004083-25	A1 andere Population
187.	2020-004662-19	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004662-19	A1 andere Population
188.	2020-005331-78	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78	A2 andere Intervention
189.	2020-005649-17	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 Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005649-17	A1 andere Population
190.	2020-005708-20	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005708-20	A1 andere Population
191.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33	
192.	2021-003166-12	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003166-12	A2 andere Intervention
193.	2021-004606-21	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	A2 andere Intervention
194.	2022-001975-15	The effect of extra hydration on kidney function during carboplatinpemetrexed-pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001975-15	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
195.	NCT02578680	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680	A2 andere Intervention
196.	EUCTR2016-000229-38-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) - Carboplatin & paclitaxel with/without pembrolizumab in metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	A2 andere Intervention
197.	NCT03066778	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475/SCH900475) in Combination With Etoposide/Platinum (Cisplatin or	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066778	
198.	NCT03085914	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 (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	A2 andere Intervention
199.	EUCTR2017-001810-27-DE	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE	A2 andere Intervention
200.	EUCTR2017-001810-27-ES	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES	A2 andere Intervention
201.	EUCTR2017-001810-27-GB	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 Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-GB	A2 andere Intervention
202.	EUCTR2017-001810-27-HU	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU	
203.	EUCTR2017-001810-27-IE	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 Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE	A2 andere Intervention
204.	EUCTR2017-001832-21-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES	A1 andere Population
205.	EUCTR2017-004188-11-SE	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) - Pemetrexed+Platinum Chemotherapy with/ without MK-3475 in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	A1 andere Population
206.	NCT03520686	QUILT 2.023: A Phase 3, Open-Label, 3-Cohort Randomized Study of N-803, in Combination With Current Standard of Care VS Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686	A3 andere Vergleichstherapie
207.	NCT03631199	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 Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	
208.	EUCTR2018-001547-32-ES	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 line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES	A2 andere Intervention
209.	EUCTR2018-001547-32-FR	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 line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR	A2 andere Intervention
210.	EUCTR2018-004720-11-AT	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 Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT	A2 andere Intervention
211.	NCT04194944	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 Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944	A2 andere Intervention
212.	EUCTR2019-002463-10-GB	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-GB	A1 andere Population
213.	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691	
214.	NCT04586465	Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-programmed Cell Death Protein 1 Combination With Chemotherapy for Stage ?a-?b Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586465	A1 andere Population
215.	NCT04624204	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-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants With Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04624204	A1 andere Population
216.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naïve Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967417	A2 andere Intervention
217.	EUCTR2021-002037-42-DE	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-DE	A5 anderer Studientyp
218.	EUCTR2021-002037-42-SE	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE	A5 anderer Studientyp
219.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05186974	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
220.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226598	A2 andere Intervention
221.	EUCTR2021-006044-27-FR	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab (\pm pemetrexed) until progression versus observation (\pm pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006044-27-FR	A3 andere Vergleichstherapie
222.	EUCTR2014-003698-41-SE	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003698-41-SE	A1 andere Population
223.	EUCTR2015-000972-88-LT	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LT	A1 andere Population
224.	EUCTR2015-000972-88-LV	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma - Pembrolizumab+FP/XP vs. Placebo+FP/XP in Biomarker Select, Advanced Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000972-88-LV	A1 andere Population
225.	EUCTR2016-003934-25-DE	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412) - Pembrolizumab or placebo in combination with chemoradiation in subjects with locally advanced HNSCC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003934-25-DE	
226.	EUCTR2016-004408-76-DE	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585) - Phase III Trial of Pembrolizumab + Chemotherapy in Participants with Gastric or GEJ Adenocarcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004408-76-DE	A1 andere Population
227.	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT	A1 andere Population
228.	EUCTR2017-000958-19-DE	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590) - First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-DE	A1 andere Population
229.	EUCTR2017-001041-27-NL	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 in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 =50%. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL	A2 andere Intervention
230.	EUCTR2017-001139-38-BE	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) - MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-BE	
231.	EUCTR2017-001139-38-GB	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) - MK-3475 as neoadjuvant / adjuvant therapy in LA HNSCC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-GB	A1 andere Population
232.	EUCTR2017-001139-38-HU	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC) - MK-3475 (SCH 9000475) as neoadjuvant and adjuvant therapy in Stage III-IVA resectable LA HNSCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001139-38-HU	A1 andere Population
233.	EUCTR2017-001338-24-PT	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304) - Pembrolizumab plus epacadostat, and the EXTREME regimen as first line tre for R/M HNSCC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001338-24-PT	A1 andere Population
234.	EUCTR2017-002546-74-DE	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin (C) versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized Phase II study within the German interdisciplinary study group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk - ADRISK. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002546-74-DE	A1 andere Population
235.	EUCTR2018-	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	000224-34-DE	Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000224-34-DE	Population
236.	EUCTR2018-003959-37-HU	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003959-37-HU	A1 andere Population
237.	EUCTR2018-003959-37-PL	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003959-37-PL	A1 andere Population
238.	EUCTR2019-002743-26-NL	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC - PAULIEN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002743-26-NL	A3 andere Vergleichs-therapie
239.	EUCTR2020-001911-26-DK	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001911-26-DK	A1 andere Population
240.	EUCTR2020-001911-26-ES	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001911-26-ES	A1 andere Population
241.	EUCTR2020-004662-19-BE	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04) -	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ASPEN-04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004662-19-BE	
242.	EUCTR2020-004662-19-NL	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04) - ASPEN-04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004662-19-NL	A1 andere Population
243.	EUCTR2021-000634-33-IT	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT	A2 andere Intervention
244.	ChiCTR2000031411	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031411	A2 andere Intervention
245.	EUCTR2020-002729-27-HU	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002729-27-HU	A2 andere Intervention
246.	JPRN-JapicCTI-183829	A phase IIb, clinical trial to study the safety and efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in combination with TS-1+Cisplatin or TS-1+Oxaliplatin as a First Line Chemotherapy in participants with Advanced or Recurrent Gastric Cancer (KEYNOTE-659). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183829	A1 andere Population
247.	JPRN-jRCT2011210058	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058	
248.	JPRN-jRCT2031210231	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210231	A1 andere Population
249.	JPRN-jRCT2031210286	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210286	A5 anderer Studientyp
250.	JPRN-jRCT2031210657	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF PRALSETINIB VERSUS STANDARD OF CARE FOR FIRST-LINE TREATMENT OF RET FUSION-POSITIVE, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210657	A2 andere Intervention
251.	JPRN-jRCT2031210707	Phase II Trial of Ubenimex Combined with Pembrolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin for Untreated Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: (UBE-Q) - UBE-Q. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210707	A2 andere Intervention
252.	JPRN-jRCT2031220147	A phase II study of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with carboplatin pemetrexed and pembrolizumab (MK-3475) for patients with pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220147	A2 andere Intervention
253.	JPRN-jRCTs031200078	A Randomized Phase III study of Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed for Locally Advanced or Metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 50% or more - NHO-Pembro-NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter:	A3 andere Vergleichs-therapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078	
254.	JPRN-jRCTs041210053	Randomized Phase II Study of Anamorelin Hydrochloride with Nutritional and Exercise Treatment for Cancer Cachexia among Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer (NEXTAC-III study). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210053	A2 andere Intervention
255.	JPRN-jRCTs071200046	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. - SPIRAL-FULL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200046	A5 anderer Studientyp
256.	LBCTR2019070214	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 Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019070214	A2 andere Intervention
257.	NCT03040999	A Randomized Phase III Study of Pembrolizumab Given Concomitantly With Chemoradiation and as Maintenance Therapy Versus Chemoradiation Alone in Subjects With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-412). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040999	A1 andere Population
258.	NCT04854499	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04854499	A1 andere Population
259.	NCT04914897	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Pleural Mesothelioma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914897	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
260.	NCT04943445	SMART-KEY: A Single-arm, Multi-institutional, Phase 2 Study of a Pembrolizumab-based Organ Preservation Strategy for Locally Advanced Larynx Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04943445	A1 andere Population
261.	NCT05272696	Induction Therapy With Nab-paclitaxel, Cisplatin and Pembrolizumab in Untreated Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05272696	A1 andere Population
262.	NCT05446467	Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Low-dose PF (Cisplatin and 5-Fluorouracil) as Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: a Multi-center, Single-arm Clinical Study Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 24.01.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05446467	A1 andere Population

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 4-136 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 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die POSEIDON-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit von Durvalumab oder Durvalumab und Tremelimumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC)</p> <p>Hauptthesen:</p> <p>H0: Es liegt kein Unterschied in den Endpunkten PFS und OS zwischen der Wirksamkeit von Durvalumab Monotherapie + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>H0: Es liegt kein Unterschied in den Endpunkten PFS und OS zwischen der Wirksamkeit von Kombinationstherapie Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie zu platinbasierte Chemotherapie vor.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, globale, offene, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1</p> <p>(Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie oder Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie oder platinbasierte Chemotherapie)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (12. Dezember 2017):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neues Einschlusskriterium (8) bezüglich der Lebenserwartung der Patient:innen • Modifikation für Einschlusskriterium 2 und 11 (jetzt 12) • Änderung des Erhaltungsplans für Pemetrexed in alle drei Wochen oder alle vier Wochen für Behandlungsarm 3 (platinbasierte Chemotherapie), abhängig von der Entscheidung der Prüfer:in/des Prüfer:in und lokalen Standards • Aktualisierung des Zeitplans der Beurteilungen für die Behandlungs- und Nachbehandlungszeiträume • Hinzufügen eines Textes zur Beschreibung der Behandlung nach endgültigem Daten-Cut-Off • Änderung des Textes welche Beurteilungen während der Nachbehandlung durchgeführt werden sollen • Klarstellung: Eines der Zulassungskriterien für die Wiederholungsbehandlung war, dass 5 Dosierungszyklen einschließlich der Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab nach Schema durchgeführt wurden. • Klarstellung: Patient:innen, deren Gewicht unter 30 kg fällt, bekommen eine gewichtsbasierte Dosierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das PD-L1 TC <25% Analyse-Set wurde aus den Zielkriterien und relevanten Abschnitten der CSP entfernt. <p><u>Amendment 2 (16. März 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Stichprobenumfangs von 801 zu 1.000 und der Fälligkeit der finalen OS-Analyse von 75% zu 80%, um die Bevölkerung mit OS mit PD-L1 <50% adäquat zu beschreiben • Hinzufügen des Unterabschnitts 1.3.2.4 platinbasierte Chemotherapie zu dem Abschnitt 1.3.2: Gesamtrisiko • <i>Update</i> des Abschnitts 3.8 (Einschränkungen) auf Empfehlung der MHRA: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hinweis an Prüfer:innen, männlichen Patienten eine Kryokonservierung von Spermien vor der Behandlung zu raten, da die Gemcitabin-Therapie unfruchtbar machen könnte. ○ Dauer der Empfängnisverhütung bei den Schemata der platinbasierten Chemotherapie wurde spezifiziert. • Hinzufügen von 20 „<i>unstained</i>“ Abschnitten zu Abschnitt 5.5.1 (Sammlung der Patientenproben für die Stratifizierung nach PD-L1) <p><u>Amendment 3 (25. September 2018):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre und wichtige sekundäre Ziele und Endpunkte wurden wie folgt aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS von Durvalumab + CTx vs. CTx in der ITT-Population von sekundär zu dualem Primärziel geändert ○ PFS von Tremelimumab + Durvalumab + CTx vs. CTx in der ITT-Population wurde von dualem Primärziel zu wichtigem Sekundärziel abgeschwächt ○ OS und PFS von Patient:innen mit PD-L1 TC <50% wurden von wichtigem Endpunkt zu Endpunkt geändert <p>Das Protokoll wurde entsprechend aktualisiert, einschließlich der Leistungsfähigkeit, kritischen Werte der HR für PFS- und OS-Analysen, prognostizierte Anzahl und Prozentsätze der PFS und OS-Ereignisse bei Zwischen-/Endanalysen, voraussichtlichen Alpha-Zuweisungen bei Zwischen-/Endanalysen und der voraussichtlichen Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1 TC <25% Analyseset (entfernt aus <i>Amendment 1</i>) jetzt wieder für sekundäre Wirksamkeitspunkte eingeführt • Hinzufügen von sekundären Zielen, um die Verbindung von TMB mit der Wirksamkeit von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Durvalumab + CTx vs. CTx, Tremelimumab + Durvalumab + CTx vs. CTx und Durvalumab + CTx vs. Tremelimumab + Durvalumab + CTx zu zeigen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung von MTP (<i>multiple testing procedure</i>) • Eine weitere OS-Zwischenanalyse wurde zum Zeitpunkt von PFS-Zwischenanalysen hinzugefügt <p><u>Amendment 4 (20. April 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Gesamtrisikos für die Durvalumab- und Tremelimumabtherapie • Aktualisierung der Sprache basierend auf der überarbeitenden CSP-Vorlage Appendix Hy's Gesetz v3, um klarzustellen wie man potenzielle Fälle und Fälle von Hy's Gesetzen identifiziert und meldet
4	Proband:innen/ Patient:innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Proband:innen/ Patient:innen	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. In Japan müssen die Patient:innen zum Zeitpunkt des Screenings ≥ 20 Jahre alt sein. 2. Schriftliche Einwilligungserklärung und jede lokal erforderliche Genehmigung (z. B. <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> in den USA, EU-Datenschutzrichtlinie in der EU) muss von der Patientin/vom Patienten/Rechtsvertreter eingeholt werden, bevor protokollbezogene Prozeduren, einschließlich Screening-Evaluierungen, durchgeführt werden. Für Patient:innen aus Japan mit Alter < 20 Jahre wird eine schriftliche Einverständniserklärung von der Patientin/vom Patienten und dem offiziellen Vormund eingeholt. 3. Histologisch oder zytologisch dokumentierte, nicht auf heilende Operation oder Strahlentherapie ansprechende Stadium IV NSCLC-Erkrankung 4. Patient:innen müssen Tumore, denen es an aktivierenden EGFR-Mutationen (z. B. exon 19 Deletion, exon 21 L858R, exon 21 L861Q, exon 18 G719X, exon 20 S7681) und ALK-Verschmelzungen mangelt, haben. Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie oder Patient:innen, die einen Tumor mit KRAS-Mutation gehabt haben, müssen nicht bezüglich EGFR und ALK getestet werden. 5. Patient:innen, die zuvor eine platinhaltige adjuvante, neoadjuvante oder definite Chemobestrahlung bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, sind geeignet, wenn eine Progression > 12 Monate nach Ende der letzten Therapie eingetreten ist. 6. Tumor PD-L1-Status, bestätigt von einem Referenzlabor mittels des Ventana SP263 PD-L1 IHC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Essays, muss vor der Randomisierung bekannt sein. An allen Patient:innen muss während des Screenings eine frische Tumorbiopsie durchgeführt werden oder sie müssen eine Probe vom Tumor, die weniger als drei Monate vor Studienaufnahme entnommen wurde, bereitstellen. Tumorkläsionen, die aus der Biopsie im Screening-Prozess gewonnen wurden, dürfen nicht dieselben Läsionen sein, die als RECIST-Zielläsionen benutzt werden, außer es waren keine anderen Läsionen für die Biopsie verfügbar; in diesem Fall sind nur Kernnadelbiopsien (keine Exzisions-/Inzisionsbiopsien) zulässig. Für Patient:innen mit einer einzigen Läsion sind die bildgebenden Scans nach zwei Wochen fällig, wenn die Biopsie vor der Screening-Bildgebung zur Bestimmung des Ausgangstumors entnommen wurde. Proben mit begrenztem Tumorerhalt und Feinnadelaspirationsproben werden nicht akzeptiert. Proben von metastasierten Knochenläsionen sind in der Regel inakzeptabel, außer es gibt eine signifikante Weichteilkomponente. Das Tumormaterial muss in ausreichender Menge vorliegen, um PD-L1 IHC, TMB und weitere Biomakeranalysen durchzuführen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. WHO/ECOG-PS 0 oder 1 bei Aufnahme und Randomisierung 8. Lebenserwartung \geq zwölf Wochen zum randomisierten Tag 1 9. Körpergewicht \geq 30 kg 10. Mindestens eine Läsion, nicht kürzlich bestrahlt, deren Durchmesser zu <i>Baseline</i> im längsten Durchmesser mit CT oder MRT wiederholt gemäß den RECIST 1.1-Richtlinien als \geq 10 mm gemessen werden kann 11. Keine vorherige Exposition zu immunvermittelnden Therapien, einschließlich anderer anti-CTLA-4, anti-PD-1- und anti-PD-L2-Antikörper, ausschließlich Antikrebs-Impfungen 12. Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion, definiert wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> a. Hämoglobin \geq 9.0 g/dl ohne Transfusion vier Wochen vor dem Screening und der Randomisierung b. Absolute Anzahl an Neutrophilen \geq $1,5 \cdot 10^9/l$ c. Anzahl der Blutplättchen \geq $100 \cdot 10^9/l$ d. Serum Bilirubin \leq $1,5 \cdot ULN$. Patient:innen mit bestätigtem Gilbert's Syndrom, dürfen von ihrer Ärztin/ihrem Arzt zugelassen werden. e. ALT und AST \leq $2,5 \cdot ULN$; für Patient:innen mit Lebermetastasen, ALT und AST \leq $5 \cdot ULN$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>f. Berechneter CrCL ≥ 40 ml/min mittels <i>Cockcroft-Gault</i> (mit dem tatsächlichen Körpergewicht) oder mittels einer 24-Stunden-Urinsammlung</p> <p>g. Für Patient:innen die Cisplatin bekommen: CrCL ≥ 50 ml/min berechnet mittels <i>Cockcroft-Gault</i> (unter Verwendung des echten Körpergewichts) oder einer 24-Stunden-Urinkollektion</p> <p>i. Männliche Patienten:</p> $\text{CrCL (ml/min)} = \frac{(\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}))}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$ <p>ii. Weibliche Patientinnen:</p> $\text{CrCL (ml/min)} = \frac{(\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}))}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times 0,85$ <p>13. Nachweis eines postmenopausalen Status oder negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstests bei prämenopausalen Patientinnen. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie zwölf Monate amenorrhöisch gewesen sind, ohne dass es eine andere medizinische Ursache gegeben hat. Dabei müssen die folgenden altersspezifischen Anforderungen eingehalten werden:</p> <p>a. Frauen < 50 Jahre gelten als postmenopausal, wenn sie amenorrhöisch für zwölf oder mehr Monate nach Beendigung der exogenen Hormonbehandlung gewesen sind und wenn sie luteinisierende Hormone und FSH-Werte im postmenopausalen Bereich für die Institution gehabt haben oder chirurgisch sterilisiert wurden (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie).</p> <p>b. Frauen ≥ 50 Jahre gelten als postmenopausal, wenn sie amenorrhöisch für mindestens zwölf Monate nach Beendigung aller exogener Hormonbehandlungen gewesen sind und strahleninduzierte Oophorektomie mit letzter Menstruation vor $>$einem Jahr und Chemotherapie-induzierte Menopause mit letzter Menstruation vor $>$einem Jahr gehabt haben oder chirurgisch sterilisiert wurden (bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie).</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Beteiligung an der Planung oder Umsetzung der Studie (gilt für AstraZeneca Personal und/oder Mitarbeiter:innen am Studienort)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Vorherige Behandlungszuweisung in der aktuellen Studie 3. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, außer es handelt sich um eine observative (nicht-interventionelle) klinische Studie oder um die Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie 4. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit IP innerhalb der letzten zwölf Monate 5. Gemischter kleinzelliger Lungenkrebs (<i>mixed small-cell lung cancer</i>) und NSCLC-Histologie, sarcomatoide Variante 6. Jede gleichzeitige Chemotherapie, Studienbehandlung, biologisch oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Gleichzeitige Hormontherapie für krebsunabhängige Erkrankungen (z. B. Hormonersatztherapie) ist erlaubt. 7. Keine Strahlentherapie ist erlaubt, außer es handelt sich um: <ol style="list-style-type: none"> a. Definitive Bestrahlung, die zwölf Monate zuvor angeordnet wurde b. Palliative Bestrahlung des Gehirns mit entsprechenden Kriterien für Stabilität oder Fehlen von Symptomen c. Palliative Bestrahlung schmerzhafter knöcherner Läsionen (die maximal 30% des Knochenmarks ausmachen) 8. Großer chirurgischer Eingriff (definiert von der Prüffärztin/vom Prüffarzt) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Bemerkung: Lokale Operation von isolierten Läsionen aus palliativen Gründen ist erlaubt. 9. Historie allogener Organtransplantationen 10. Aktive oder dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungsstörung (einschließlich chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [ausgenommen Divertikulosis], systemischer Lupus Erythematodes, Sarkoidose Syndrom, oder Wegener Syndrom [Granulomatose mit Polyangiitis, Graves-Krankheit, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis, Uveitis, usw.]). Folgende Ausnahmen zu diesem Kriterium gelten: <ol style="list-style-type: none"> a. Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie b. Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. Nachfolger vom Hashimoto Syndrom) stabil bei Hormonbehandlung oder Psoriasis, erfordert keine systemische Therapie. c. Jegliche chronische Hautkrankheit, die keine systemische Therapie erfordert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> d. Patient:innen ohne aktive Krankheit innerhalb der letzten fünf Jahre dürfen nach Absprache mit der Studienärztin/dem Studienarzt teilnehmen. e. Patient:innen mit Zöliakie, die nur durch Ernährung kontrolliert wird <p>11. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich laufender oder aktiver Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina Pectoris, Herzrhythmusstörungen, ILD, schwere chronische gastrointestinale Erkrankung in Zusammenhang mit Durchfall oder psychiatrische Erkrankung/soziale Situation, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, welche das Risiko für das Auftreten von UE stark erhöhen oder die Fähigkeit der Patient:innen, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu geben, mindern</p> <p>12. Medizinische Kontraindikation für eine platinhaltige Chemotherapie mit Doubletten</p> <p>13. Anamnese eines anderen primären bösartigen Tumors außer:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Bösartiger Tumor, der in kurativer Absicht behandelt wurde und bei dem keine aktive Erkrankung bekannt ist, \geqfünf Jahre vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und mit einem geringen potenziellen Risiko für ein Wiederauftreten b. Angemessen behandelter nicht-melanomischer Hautkrebs oder Lentigo Maligna ohne Anzeichen einer Erkrankung c. Angemessen behandeltes Karzinom in situ ohne Krankheitsanzeichen (z. B. Gebärmutterhalskrebs in situ) <p>14. Vorgeschichte einer leptomeningealen Karzinomatose</p> <p>15. Kompression des Rückenmarks</p> <p>16. Gehirnmastasen: Patient:innen mit Verdacht auf Gehirnmastasen beim Screening sollten vor dem Eintritt in die Studie ein i.v. kontrastverstärktes MRT (bevorzugt) oder ein i.v. kontrastverstärktes CT des Gehirns gemacht haben. Wenn Gehirnmastasen entdeckt werden, muss die Patientin/der Patient vor der Randomisierung behandelt werden. Randomisierung wurde nur erlaubt, wenn die Patientin/der Patient mit den Mastasen folgendes erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Durch Bildgebung bestätigte stabile Situation vier Wochen nach der Intervention

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Neurologisch auf den Ausgangswert zurückgekehrt c. Beendigung der begleitenden Steroide mindestens 5 Tage vor der Randomisierung <p>Die Gehirnetastasen sind nicht als RECIST-Zielläsion für den Ausgangspunkt aufgezeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> 17. Histologie einer aktiven primären Immunschwäche 18. Aktive Infektionen einschließlich Tuberkulose (klinische Evaluation mit klinischer Vorgeschichte, physischer und radiographischer Untersuchung, Tuberkulostest nach örtlicher Praxis), HBV (bekanntes positives HBsAg-Ergebnis), HCV, HIV (positive HIV 1/2-Antikörper). Patient:innen mit einer vergangenen oder abgeschlossenen HBV-Infektion (Anwesenheit von Anti-HBc und Abwesenheit von HBsAg) sind erlaubt. Patient:innen mit HCV-Antikörpern kommen nur in Betracht, wenn die Polymerase-Kettenreaktion negativ für HCV-RNA gewesen ist. 19. Jetzige oder vorherige Nutzung von immununterdrückenden Medikamenten innerhalb der 14 Tage vor der ersten Dosis von Durvalumab oder Tremelimumab. Folgendes sind Ausnahmen zu diesem Kriterium: <ul style="list-style-type: none"> a. Intra-nasal, inhaliert, topische oder lokale Steroidinjektion b. Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von höchstens 10 mg/Tag an Prednison oder dessen Äquivalent. c. Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. als Prämedikation bei CT-Untersuchungen oder zytotoxischen Chemotherapien) 20. Patientin/Patient wurde innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis mit IP mit abgeschwächtem Lebendimpfstoff geimpft. Bemerkung: Teilnehmende Patient:innen dürfen während und bis 30 Tage nach der letzten Dosis nicht mit Lebendimpfstoff geimpft werden. 21. Schwangere oder stillende Patientinnen oder männliche oder weibliche Patient:innen, die keine effektive Verhütungsmethode ab dem Screening bis 90 Tagen nach der letzten Dosis Durvalumab Monotherapie oder 180 Tage nach der letzten Dosis Tremelimumab und Durvalumab anwenden wollen, sofern sie fruchtbar sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>22. Bekannte Allergie oder Hypersensibilität gegen einen der Trägerstoffe der Studienmedikamente</p> <p>23. Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen Studie mit Durvalumab und/oder Tremelimumab unabhängig von der Zuweisung zum Behandlungsarm.</p> <p>Beurteilung durch die Prüfer:in/den Prüfer, dass die Patientin/der Patient für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist und es unwahrscheinlich ist, dass die Patientin/der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen einhalten kann.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienzentren in Nord- und Lateinamerika, Europa, Asien-Pazifik und Afrika. Insgesamt 142 Zentren haben Patient:innen aufgenommen:</p> <p>Brasilien (13), Bulgarien (6), Deutschland (10), Großbritannien (5), Hong Kong (1), Japan (18), Mexiko (9), Peru (5), Polen (4), Russland (9), Südafrika (7), Südkorea (9), Taiwan (10), Thailand (6), Ukraine (10), Ungarn (5), USA (12), Vietnam (3)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm 1: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</u></p> <p>Während Chemotherapie (Kombinationsphase) Zyklen 1-4:</p> <p>Den plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen Patient:innen wird in den Wochen 0, 3, 6 und 9 jeweils 60 min Durvalumab (1.500 mg) und Tremelimumab (75 mg) verabreicht, außerdem bekommen sie 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nab-Paclitaxel [100 mg/m²] an den Tagen 1, 8, 15 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus).</p> <p>Die plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (Gemcitabine [1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m²] an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage Zyklus mit Cisplatin [75 mg/m²] an Tag 1 jedes Zyklus) und CTx (Gemcitabine [1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m²] an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jede Zyklus).</p> <p>Die nicht-plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (Pemetrexed [500 mg/m²] mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus und CTx (Pemetrexed [500 mg/m²] und Cisplatin [75 mg/m²] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus).</p> <p>Post-Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 min Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD • 60 min Tremelimumab 75 mg 1 Dosis in Woche 16 • Pemetrexed 500 mg/m² alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD <p><u>Arm 2: Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</u></p> <p>Während der Chemotherapie (Kombinationsphase) Zyklen 1-4:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Den plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen Patient:innen wird 60 min Durvalumab (1.500 mg) in Woche 0, 3, 6, 9 und CTx (nab-Paclitaxel [100 mg/m²] an Tag 1, 8, 15 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus) verabreicht.</p> <p>Die plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (Gemcitabin [1.000mg/m² oder 1.250 mg/m²] an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage Zyklus mit Cisplatin [75 mg/m²] an Tag 1 jedes Zyklus) und CTx (Gemcitabin [1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m²] an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes Zyklus).</p> <p>Die nicht-plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (Pemetrexed [500 mg/m²] mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus und CTx (Pemetrexed [500 mg/m²] und Cisplatin [75 mg/m²]) an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus.</p> <p>Post-Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 min Durvalumab 1.500 mg alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD • Pemetrexed 500 mg/m² alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD <p><u>Arm 3: Platinbasierte Chemotherapie alleine</u></p> <p>Chemotherapie Zyklen 1-4:</p> <p>Die plattenepithelialen und nicht-plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (nab-Paclitaxel [100 mg/m²] an Tag 1, 8, 15 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus) verabreicht.</p> <p>Die plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (Gemcitabin [1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m²] an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage Zyklus mit Cisplatin [75 mg/m²] an Tag 1 jedes Zyklus) und CTx (Gemcitabin [1.000 mg/m² oder 1.250 mg/m²] an Tag 1 und 8 jedes 21-Tage Zyklus mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes Zyklus).</p> <p>Die nicht-plattenepithelialen Patient:innen bekommen CTx (Pemetrexed [500 mg/m²] mit Carboplatin [AUC 5 oder 6] an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus und CTx (Pemetrexed [500 mg/m²] und Cisplatin [75 mg/m²]) an Tag 1 jedes 21-Tage Zyklus.</p> <p>Post-Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed 500 mg/m² alle 4 Wochen ab Woche 12 bis PD <p><u>Anmerkung:</u> Patient:innen, deren Gewicht unter 30 kg fällt, bekommen eine gewichtsbasierte Anpassung der Dosierung von 20 mg/kg Durvalumab alle 4 Wochen bis das Gewicht auf über 30 kg steigt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie bezüglich PFS und OS <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Wirksamkeit von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie bezüglich PFS, OS, ORR, BOR, DoR, APF12, PFS2 und der Assoziation zu TMB (PFS, OS, ORR, BOR, DoR, APF12, PFS2) • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie bezüglich PFS, OS, ORR, DoR, BOR, APF12, PFS2 und der Assoziation zu TMB (PFS, OS, ORR, BOR, DoR, APF12, PFS2) • Vergleich der Wirksamkeit der Kombinationstherapie Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie mit Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bezüglich PFS, OS, ORR PFS2 und der Assoziation zu TMB (PFS, OS, ORR, BOR, DoR, APF12, PFS2) • PK von Tremelimumab und Durvalumab Kombinationstherapie und Durvalumab Monotherapie • Untersuchung der Immunogenität von Durvalumab und Tremelimumab • Vergleich der Krankheitssymptome und HRQoL der Patient:innen behandelt mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie mittels EORTC QLQ-C30 v3, Modul QLQ-LC13 und Bewertung der Leistung mit WHO/ECOG <p><u>Safety-Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswirkung von Behandlung und Krankheit auf Gesundheitsressourcen und Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L • Bewertung UE durch Selbstauskunft der Patient:innen über spezifische CTAE-Symptome

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Gesundheitsänderung nach Empfinden der Patient:innen (PGIC) und der Verbindung von TMB und Wirksamkeiten (APF12, ORR, PFS, OS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Primäre und wichtige sekundäre Ziele und Endpunkte wurden wie folgt aktualisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS von Durvalumab + CTx vs. CTx in der ITT-Population von sekundär zu dualem Primärziel befördert PFS von Tremelimumab + Durvalumab + CTx vs. CTx in der ITT-Population wurde von dualem Primärziel zu wichtigem Sekundärziel abgeschwächt <p>OS und PFS von Patient:innen mit PD-L1 TC <50% wurden von wichtigem Endpunkt zu Endpunkt geändert</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurden insgesamt 1.807 Patient:innen in die Studie aufgenommen, davon wurden 1.013 in einer 1:1:1 Ratio zu den Studienarmen (T + D + CTx, D + CTx, CTx) randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war der Vergleich von Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie und platinbasierter Chemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>In der MTP wurde der 5%ige Gesamtfehler vom Typ 1 zunächst auf die beiden primären Endpunkte PFS und OS aufgeteilt: Ein Alpha-Niveau von 1% wurde der primären PFS-Analyse zugewiesen und ein Alpha-Niveau von 4% wurde der primären OS-Analyse zugeordnet (D + CTx vs. CTx)</p> <p>Der Datenschnitt für die primäre PFS-Analyse wurde geplant, sobald 497 BICR PFS-Ereignisse im Arm Durvalumab + CTx und CTx aufgetreten sind (75% Reife).</p> <p>Der Datenschnitt für die primäre OS-Analyse wurde geplant, sobald 532 OS-Ereignisse im Arm Durvalumab + CTx und CTx aufgetreten sind (80% Reife).</p> <p>Bei einem wahren OS HR von 0,7 und einem medianen OS im platinbasierte Chemotherapie-Arm von 12,9 Monaten würden 532 OS-Ereignisse eine Power von 90% zu einem statistisch signifikantem zweiseitigem Alpha-Level von 3,3% bedeuten. Der kleinste statistisch relevante Unterschied der Therapien wäre ein HR von 0,83 bei der finalen Analyse.</p> <p>Bei einer wahren PFS HR von 0,67 und einem medianen PFS im platinbasierte Chemotherapie-Arm von sechs Monaten würden 497 PFS-Ereignisse eine Power von 90% zu einem statistisch signifikanten zweiseitigen Alpha-Level von 0,9% bedeuten. Der kleinste statistisch relevante Unterschied der Therapien wäre ein HR von 0,79 bei der finalen Analyse.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse des PFS wurde durchgeführt, wenn 80% der Zielevents (ca. 497) in den Armen Durvalumab + CTx und CTx aufgetreten sind.</p> <p>Es wurden drei Zwischenanalysen für das OS durchgeführt, die erste als die PFS-Zwischenanalyse durchgeführt wurde (ca. 45% der Zielevents für OS im Durvalumab + CTx- und CTx-Arm), die zweite zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse (ca. 61% der Zielevents für OS im Arm Durvalumab +CTx und CTx), die Dritte als 84% der Zielevents für OS im Arm Durvalumab + CTx und CTx stattgefunden haben.</p> <p>Die Analysen wurden durch ein unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee durchgeführt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt über ein IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Zur Randomisierung erhält die Prüffärztin/der Prüffarzt oder ein entsprechend geschulter Delegierter eine eindeutige Randomisierungsnummer über das IVRS/IWRS. Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Für jedes Stratum wird eine Randomisierungsliste erstellt. Es wird eine Blockrandomisierung verwendet und alle Zentren verwenden die gleiche Liste, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patient:innen, die jedem Behandlungsarm zugewiesen sind, zu minimieren.</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis beträgt 1:1:1.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das IVRS/IWRS durchgeführt (unabhängig und zentral). Die Randomisierungscodes werden streng sequenziell innerhalb jedes Stratums vergeben, wenn Patient:innen für die Randomisierung infrage kommen. Das IVRS/IWRS stellt die Identifikationsnummer zur Verfügung, die den Patient:innen bei der Randomisierungsvisite und allen folgenden Behandlungsvisiten zugewiesen wird.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Proband:innen/ Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Proband:innen/	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt über ein IVRS/IWRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Patient:innen den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probandinnen/ Patient:innen und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulation</u></p> <p><u>FAS (ITT):</u> Die FAS-Population beinhaltet alle randomisierten Patient:innen. Für die FAS-Analyse werden die Patient:innen entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber später keine Studienbehandlung erhielten, werden in der Analyse in der Behandlungsgruppe berücksichtigt, in die sie randomisiert wurden. Die Analyse der FAS folgt dem Prinzip der ITT. Das FAS wurde für die Analyse von PFS, OS, ORR, DoR, BOR, APF12, PFS2, PRO und für die Analyse des Endpunkts Symptome verwendet.</p> <p><u>SAS:</u> Zum SAS gehören alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments bekommen haben. Das SAS wurde nicht formell analysiert, aber nach der erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Patient:innen, die eine falsche Behandlung bekommen haben (z. B. zu A randomisiert, aber B bekommen), sind nach ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung randomisiert. Das SAS wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse verwendet.</p> <p><u>PK-Analysis Set:</u> Alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis Tremelimumab oder Durvalumab bekommen haben, die dabei nicht das Protokoll verletzt haben, sodass die PK-Analysen signifikant verändert worden wären und für die Daten nach der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p>Verabreichung verfügbar waren. Die Population wurde definiert durch die Studienärzt:innen, Pharmakokinetiker:innen und Statistiker:innen, bevor die Analysen durchgeführt wurden.</p> <p><u>ADA-Auswertungsset:</u></p> <p>Patient:innen im SAS ohne fehlende ADA-<i>Baseline</i>-Probe und mindestens einer ADA-Probe nach <i>Baseline</i> sind eingeschlossen.</p> <p><u>Analyse der primären Endpunkte:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde mit einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test berechnet. Das progressionsfreie Überleben wurde mit einem stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Test berechnet. Für das PFS wurden Sensitivitätsanalysen und explorative Analysen durchgeführt.</p> <p><u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • APF12: Kaplan-Meier-Schätzer von PFS zum 12. Monat • ORR: logistische Regression • DoR: Kaplan-Meier-Methode • Zeit von Randomisierung bis zur zweiten Progression: stratifizierter <i>Log-Rank</i>-Test • Zeit bis Verschlechterung (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13): stratifizierter <i>Log-Rank</i>-Test • Verbesserungsrate der Symptome (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13): logistische Regression 								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen für OS und PFS:</u></p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren Histologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale), PD-L1-Status (TC $\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) und Gesundheitszustand (IVA vs. IVB) wurden auf Interaktion mit der Behandlung getestet. Vorspezifizierte Subgruppenanalysen wurden zur Untersuchung der Konsistenz der Behandlung über vorspezifizierte Stratifizierungsfaktoren und Subgruppen basierend auf demographischen Daten, Krankheitsmerkmalen zu <i>Baseline</i>, PD-L1-Status, bTMB-Status, Histologie und geplante Chemotherapie durchgeführt.</p>								
Resultate										
13	Patient:innenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Durvalumab + Tremelimumab + CTx</th> <th>Durvalumab + CTx</th> <th>CTx</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>338</td> <td>338</td> <td>337</td> </tr> </tbody> </table>		Durvalumab + Tremelimumab + CTx	Durvalumab + CTx	CTx	a)	338	338	337
	Durvalumab + Tremelimumab + CTx	Durvalumab + CTx	CTx							
a)	338	338	337							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b)	331	335	331
		c)	338	338	337
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe <i>Flow-Chart</i> (Abbildung 131)			
14	Aufnahme/Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband:innen/Patient:innen und der Nachbeobachtung	Randomisierung der ersten Patientin/des ersten Patienten 27. Juni 2017 Randomisierung der letzten Patientin/des letzten Patienten 19. September 2018 1. Datenschnitt: 24. Juli 2019 2. Datenschnitt: 12. März 2021 3. Datenschnitt: 11. März 2022			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.			
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

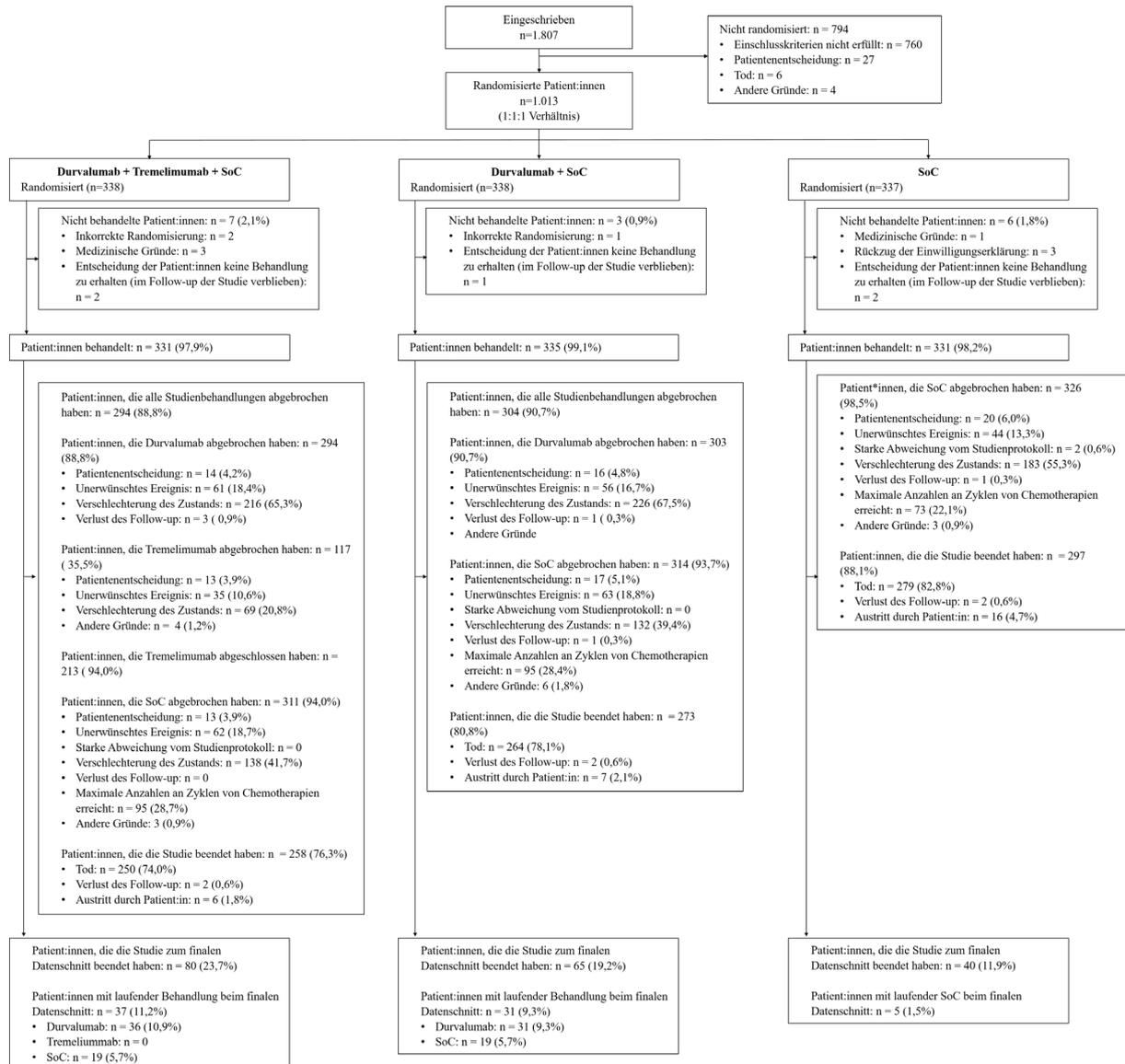


Abbildung 131: Flow-Chart der POSEIDON-Studie

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

Die folgenden Angaben sind dem CONSORT-Statement des jeweiligen Dossiers zur frühen Nutzenbewertung (Anhang 4-E, Modul 4) entnommen [57, 58, 84, 85].

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-9LA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Patient:innen mit fast ausschließlich metastasiertem (Stadium IV; 98%) NSCLC, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten, unabhängig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von deren PD-L1-Tumorexpression und dem Vorliegen einer sensitivierenden EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.</p> <p>Primäres Ziel ist der Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) bei einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie versus einer platinbasierte Chemotherapie. Sekundäre Ziele sind der Vergleich von PFS und ORR bei einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie versus einer platinbasierte Chemotherapie.</p> <p>Hypothese: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie verbessern das OS bei Patient:innen mit metastasiertem (Stadium IV) NSCLC, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten, unabhängig von der PD-L1-Tumorexpression verglichen mit platinbasierter Chemotherapie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene randomisierte kontrollierte Studie der Phase III</p> <p>Die Patient:innen wurden in zwei parallele Behandlungsgruppen (Behandlungs- oder Kontrollarm) im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), Tumorhistologie (plattenepitheliale vs. nicht-plattenepitheliale) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) randomisiert. Patient:innen ohne quantifizierbaren PD-L1-Status wurden für die Stratifizierung der PD-L1 $< 1\%$ Population zugerechnet und deren Zahl auf maximal 10% der gesamten randomisierten Patient:innen begrenzt.</p> <p><u>Behandlungsgruppen</u></p> <p>a) Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie</p> <p>Auswahlmöglichkeit der platinbasierten Chemotherapie:</p> <p><i>plattenepitheliale Histologie:</i> Paclitaxel + Carboplatin</p> <p><i>nicht-plattenepitheliale Histologie:</i> Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin</p> <p>b) Platinbasierte Chemotherapie</p> <p>Auswahlmöglichkeit:</p> <p><i>plattenepitheliale Histologie:</i> Paclitaxel + Carboplatin</p> <p><i>nicht-plattenepitheliale Histologie:</i> Pemetrexed + Cis- oder Carboplatin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Mit Stand 08.03.2019 lag das Studienprotokoll in der überarbeiteten Version 04 mit fünf eingearbeiteten <i>Amendements</i> vor, deren wichtigste Änderungen im Folgenden aufgeführt werden.</p> <p><u>Amendment 02 vom 02.07.2018</u></p> <p>Entfernung der Möglichkeit der einjährigen Nachbehandlung nach Progression, Aktualisierung der Sicherheitsdaten aus der CA209568-Studie, Erweiterung des Stichprobenumfangs der Studie; Aktualisierung der Studienendpunkte, Behebung von Inkonsistenzen und Aktualisierung des Dokuments nach Programmstandard</p> <p><u>Amendment 03 vom 24.01.2019</u></p> <p>Aktualisierung des Appendix 3 bzgl. Definition, Dokumentation, Follow-up und Reporting von UE und SUE. Aktualisierung des Appendix 4 bzgl. Kontrazeption, Aktualisierung des Appendix 6 bzgl. Behandlungsalgorithmus für Immunonkologika, Streichung von Impfungen</p> <p><u>Amendment 04 vom 08.03.2019</u></p> <p>Aus zwei geplanten Interimanalysen wurde eine einzige Interimanalyse. Die Interim- und finalen Analysen wurden mit der Anzahl der Ereignisse, der Power, den HR und dem voraussichtlichen Zeitpunkt der Ereignisse aktualisiert.</p>
4	Proband:innen/Patient:innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Proband:innen/Patient:innen	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG-Status ≤ 1 • Histologisch bestätigtes metastasiertes Stadium IV NSCLC (nach 7. <i>International Association for the Study of Lung Cancer Classification</i>) mit plattenepithelialer oder nicht-plattenepithelialer Histologie, die zuvor keine systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten hatten; eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie sowie eine definitive Radiochemotherapie für die lokal fortgeschrittene Erkrankung war erlaubt, sofern sie mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss beendet wurde. <p>Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC mit Rezidiv nach einer Chemoradiotherapie (Stadium IIIB nach 7. Auflage <i>International Association for the Study of Lung Cancer Classification</i>),</p> <p>Patient:innen ohne kurative Option) konnten eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anhand von RECIST 1.1 messbare Erkrankung, radiografischer Tumorbefund (CT oder MRT) • Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe zur Bestimmung der PD-L1-Tumorexpression und anderer Biomarker • Vorgegangene palliative Radiotherapie bei nicht ZNS-Läsionen musste mindestens zwei Wochen vor Randomisierung beendet worden sein • Definierte Grenzen für bestimmte Laborparameter • Personen in fortpflanzungsfähigem Alter mussten kontrazeptive Maßnahmen ergreifen; Frauen durften nicht schwanger sein oder stillen. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems • Patient:innen mit NSCLC mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die für eine zielgerichtete Therapie sensitiv sind • Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen • Patient:innen mit karzinomatöser Meningitis • Vorgegangene zielgerichtete T-Zell-Therapie • Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmten Begleitmedikationen, positive Tests hinsichtlich Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft und bestimmte Laborkriterien
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BMS</p> <p>Multizentrische Studie in 19 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich (UK).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsarm</u></p> <p><u>Nivolumab 360 mg i.v. alle drei Wochen + Ipilimumab 1 mg/kg Körpergewicht i.v. alle sechs Wochen bis zu zwei Jahre;</u></p> <p><u>+ 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie:</u></p> <p><u>plattenepitheliale Histologie:</u></p> <p><u>Paclitaxel 200 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 2 Zyklen</u></p> <p><u>nicht-plattenepitheliale Histologie:</u></p> <p><u>Pemetrexed 500 mg/m² KOF an Tag 1 + Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 2 Zyklen;</u></p> <p><u>oder</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 2 Zyklen.</u></p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p><u>Platinbasierte Chemotherapie:</u></p> <p><u>plattenepitheliale Histologie:</u></p> <p><u>Paclitaxel 200 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen</u></p> <p><u>nicht-plattenepitheliale Histologie:</u></p> <p><u>Pemetrexed 500 mg/m² KOF an Tag 1 + Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen;</u></p> <p><u>oder</u></p> <p><u>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 + Carboplatin (AUC 5 oder 6) i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen.</u></p> <p><u>Für Patient:innen mit initialem Ansprechen während der ersten Behandlung oder stabiler Erkrankung war eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed in identischer Dosierung (500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus) möglich und wurde bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unterbrechung der Behandlung aufgrund inakzeptabler Toxizität oder anderen Gründen fortgesetzt.</u></p> <p><u>Die Dosis aller Wirkstoffe konnte abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden; in der platinbasierten Chemotherapie-Gruppe konnte sie auch reduziert werden.</u></p> <p><u>Beim vorzeitigen Absetzen von Nivolumab wurde auch Ipilimumab abgesetzt. Beim vorzeitigen Absetzen von Ipilimumab konnte die Therapie mit Nivolumab fortgesetzt werden. In beiden Fällen konnte die Therapie auch mit platinbasierten Chemotherapie fortgesetzt werden, bis die 2 Zyklen erreicht wurden. Beim vorzeitigen Absetzen von platinbasierter Chemotherapie wurde die Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab fortgesetzt.</u></p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • PFS und ORR (ausgewertet nach PD-L1-Tumorexpression)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS • Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS • UE • PFS2 (PFS nach Folgebehandlung) <p>OS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patient:innen ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patient:innen noch am Leben waren. Während der Behandlungsphase wird OS kontinuierlich verfolgt und nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Behandlungsende 35 bzw. 115 Tage in den beiden Follow-up-Visiten und im Anschluss daran alle drei Monate.</p> <p>PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und erstem Datum der dokumentierten Progression oder Tod, je nachdem was früher auftritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 per BICR mittels CT oder MRT begannen sechs Wochen nach Randomisierung und wurden alle sechs Wochen bis Woche 48 und nachfolgend alle zwölf Wochen bis zur Krankheitsprogression oder Behandlungsabbruch durchgeführt, je nach dem was später auftrat.</p> <p>ORR ist der Anteil der Patient:innen mit bestätigtem Ansprechen zwischen Randomisierung und Progression nach RECIST 1.1 per BICR oder dem Beginn einer palliativen lokalen Therapie oder dem Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was sich zuerst ereignet.</p> <p>Die LCSS- und EQ-5D-Fragebögen wurden alle drei Wochen nach der Ausgangserhebung (Baseline) in den ersten sechs Monaten, danach alle sechs Wochen während der Therapie sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2) ausgefüllt. Der EQ-5D wurde zudem an den anschließenden Überlebensvisiten (alle drei Monate im ersten Jahr der Nachbeobachtungsphase, danach alle sechs Monate) erhoben.</p> <p>Alle Verträglichkeitsendpunkte werden gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 nach Schweregrad bewertet und während der Behandlungsphase sowie innerhalb von 100 Tagen danach erhoben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aktualisierung der Definition, Dokumentation, <i>Follow-up</i> und Reporting von UE und SUE im Amendment 03 vom 24.01.2019
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Grundlage der Berechnung der Studienpopulationsgröße ist der Vergleich des OS zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm unter Festlegung eines zweiseitigen Alpha-Levels von 0,05. Die Anzahl der Ereignisse der Studie wurden unter der Annahme einer Exponentialverteilung des OS im Kontrollarm und einer stückweisen Exponentialverteilung des OS unter Berücksichtigung eines um drei Monate verzögerten Behandlungseffekts im Behandlungsarm berechnet. Etwa 402 Todesfälle unter den ca. 700 Patient:innen der Studie ergeben eine Power von 81% zur Erfassung eines HR von 0,75 bei einem zweiseitigen Alpha-Fehler von 0,05. Ein HR von 0,75 ergab sich aus einem angestrebten HR von 1 für die ersten drei Monate nach Randomisierung und einem angestrebten HR von 0,68 für die darauffolgenden Monate.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Durchführung der Interimanalyse für den primären Endpunkt OS war nach mindestens 322 (80%) Todesfällen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungsplan
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patient:innen wurden in zwei parallele Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Tumorhistologie (platteneitheliale vs. nicht-platteneitheliale), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und PD-L1-Tumorexpression (<1% vs. ≥1%) randomisiert.
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	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patient:innen eine Nummer durch das <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS) und wurden durch das IWRS stratifiziert randomisiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Proband:innen/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die	Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch eine Prüffärztin/einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Proband:innen/Patient:innen den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Proband:innen/Patient:innen und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet, offene Studie b) Nicht verblindet, offene Studie c) Offene Studie, aber verblindeter, unabhängiger zentraler Review (BICR) des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien 1.1
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der Vergleich des primären Endpunkts OS zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem <i>Log-Rank</i>-Test durchgeführt (Signifikanzniveau von insgesamt $\alpha=0,05$), stratifiziert nach Tumorhistologie, Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression. Für die OS-Analyse waren eine Interim- und eine finale Analyse im Rahmen eines sequenziellen Testverfahrens geplant, um den Alpha-Fehler von insgesamt 0,05 einzuhalten. Dieses Alpha-Level für beide Analysen zusammen basiert auf der zum Zeitpunkt der Analyse aktuellen Anzahl von Ereignissen und der Lan-DeMets-<i>alpha-spending</i>-Funktion. HR und korrespondierende zweiseitige 95%-KI werden mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger Kovariate ermittelt. Überlebenskurven, Mediane und 95%-KI sowie Raten und 95%-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Der Vergleich des sekundären Endpunkts PFS zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem <i>Log-Rank</i>-Test durchgeführt ($\alpha=0,05$), stratifiziert nach Tumorhistologie, Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression. HR und korrespondierende 2-seitige 95%-KI werden mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlungsgruppe als einziger Kovariate ermittelt. PFS-Kurven, Mediane und 95%-KI sowie Raten und 95%-KI zu festen Zeitpunkten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Der Vergleich des sekundären Endpunkts ORR gemäß BICR zwischen den Behandlungsgruppen wird mittels zweiseitigem Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, stratifiziert nach Tumorhistologie, Geschlecht und PD-L1-Tumorexpression. Die Differenz der ORR mit exaktem 95%-KI zwischen den Behandlungsgruppen wird berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Auswertungen zum Therapieansprechen (BOR) erfolgen pro Behandlungsgruppe. Es werden Patient:innenzahlen und Ansprechraten mit exakten 95%-KI (Clopper und Pearson) dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für UE und Arzneimittelnebenwirkungen wurden Subgruppenanalysen für wenige Subgruppenmerkmale durchgeführt. Dagegen wurden für die Wirksamkeitsendpunkte Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe I • Altersgruppe II • Altersgruppe III • Altersgruppe IV • Geschlecht • Ethnie • Region • ECOG-PS • Tumorphistologie lt. IRT • Raucher:innen • Krankheitsstadium • Hirnmetastasen • Lebermetastasen • Knochenmetastasen • Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status mit Grenzwert 10 Mutationen pro Megabase • Auswertbarer Tumorgewebe-TMB-Status • Auswertbarer bTMB-Status mit Grenzwert 16 Mutationen pro Megabase • Auswertbarer bTMB-Status mit Grenzwert 20 Mutationen pro Megabase • Auswertbarer bTMB-Status • PD-L1-Status mit Grenzwerten 1% und 50%
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer:innen für jede durch	<p>a)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie n=361 • Platinbasierte Chemotherapie n=358 <p>b)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie n=358

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> • Platinbasierte Chemotherapie n=349 c) • Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie n=361 • Platinbasierte Chemotherapie n=358
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe <i>Flow-Chart</i>
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband:innen/Patient:innen und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 24. August 2017 Studienende: noch laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

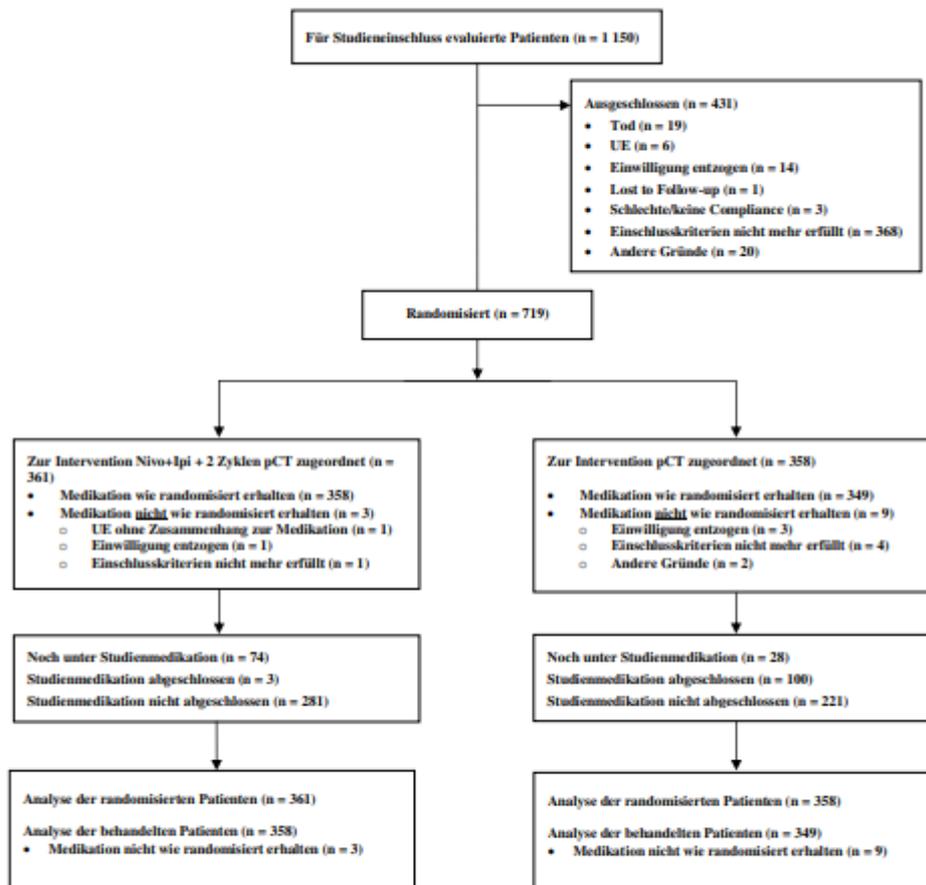
Abbildung 132: *Flow-Chart* der Studie CA209-9LA

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE-024

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patient:innen mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumore eine positive PD-L1-Expression aufweisen (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <p>Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird.</p> <p>Sekundäre Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patient:innen mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore eine positive PD-L1 Expression aufweisen (PD-L1-Expression $\geq 50\%$), sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit 2) Beurteilung des Gesamtüberlebens 3) Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung erhoben wird. <p>Hypothese: Die Verabreichung von Pembrolizumab führt im Vergleich zu einer Behandlung mit platinbasierten Kombinationschemotherapien zu einer höheren objektiven Ansprechrate.</p> <p>Explorative Studienziele für die Beurteilung der Wirksamkeit von Pembrolizumab versus platinbasierter Kombinationschemotherapie bei nicht vorbehandelten Patient:innen mit metastasierendem NSCLC, deren Tumore eine positive PD-L1 Expression aufweisen (PD-L1-Expression $\geq 50\%$), sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach irRC (<i>Immune-related Response Criteria</i>) 2) Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2) 3) Objektive Ansprechrate nach irRC 4) Dauer des Ansprechens nach RECIST-Kriterien Version 1.1 5) Dauer des Ansprechens nach irRC 6) Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Fragebogen, EORTC QLQ-LC13) 7) Zusammenfassung und Vergleich der Anzahl und des Verhältnisses der Patient:innen pro Behandlungsarm, die eine

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Paclitaxel 200 mg/m² alle 3 Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed (Pemetrexed ist nur für die Anwendung bei nicht-Plattenepithelhistologie zulässig).</p> <p>Die Eignung einer Chemotherapie für eine Patientin/einen Patienten wurde von der Prüferin/vom Prüfer vor Randomisierung individuell bestimmt: Patient:innen, die eine platinbasierte Therapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten haben, durften nicht mit der gleichen Chemotherapie im Kontrollarm behandelt werden, es sei denn, es lag eine bekannte Kontraindikation vor.</p> <p>Patient:innen, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden, eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkomitee erfahren haben und folgende Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten die Möglichkeit in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie induzierte unerwünschte Ereignisse (mit Ausnahme von Haarausfall) müssen sich zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 verbessert haben • Ausreichende Organfunktion gemäß den Laborparametern • Auftreten neuer oder fortschreitender Gehirnetastasen • ECOG-PS 0-1 • Bestätigte Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 • Keine anderen systemischen Krebstherapien als die des Kontrollarmes der Studie • Keine palliative Strahlentherapie von 30 Gy oder weniger innerhalb der ersten sieben Tage nach der ersten Dosis der Studienintervention
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 am 16. Oktober 2014</p> <p>Das <i>Amendment</i> implementiert die Rückmeldung verschiedener regulatorischer Behörden.</p> <p>Neben linguistischen Anmerkungen wurden folgende Punkte überarbeitet:</p> <p>Die maximale Behandlungszeit von Pembrolizumab wurde von zwei Jahren auf 35 Zyklen geändert. Ein zweiter Behandlungszyklus wurde auf ein Jahr begrenzt.</p> <p>Das Einschlusskriterium „Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1)“ wurde gelöscht, die Eignung einer Patientin/eines Patienten basiert auf der Einschätzung des Studienzentrums. Bei den Einschlusskriterien wurde zudem eine Einschränkung auf mindestens zwei Wochen seit der letzten Bluttransfusion ergänzt, damit der wahre Hämoglobin-Wert der Patientin/des Patienten zu Studienbeginn erfasst werden kann. Daneben wurde eine Erklärung bezüglich der Schilddrüsenfunktion ergänzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt überarbeitet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Screenings eine andere Prüfsubstanz erhalten • Folgender Hinweis wurde aufgenommen: Wenn Abstinenz die bevorzugte Form der Verhütung ist, wird dies akzeptiert. • Meldungen bezüglich Schwangerschaften sollten bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis zu 180 Tagen nach der letzten Chemotherapie gemacht werden. • Patient:innen mit aktiver Tuberkulose werden ausgeschlossen. <p>Amendment 02 am 07. November 2014</p> <p>Implementierung des <i>Amendments</i> 01 für Deutschland.</p> <p>Amendment 03 am 28. Januar 2016</p> <p>Globales <i>Amendment</i> zur Implementierung einer Interimanalyse bezüglich der Wirksamkeit. Dies führte zu einer Aktualisierung des SAP. Im Zuge dessen wurde ergänzt, dass das <i>external Data Monitoring Committee</i> (eDMC) den Therapiewechsel der Patient:innen vom Kontrollarm in den Pembrolizumab-Arm nach Fortschreiten der Krebserkrankung empfehlen kann, wenn die Überlegenheit von Pembrolizumab beim Gesamtüberleben entweder bei der Interimanalyse des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) oder der finalen Analyse des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte.</p> <p>Amendment 04 am 12. Februar 2016</p> <p>Gemäß den Anforderungen für Deutschland wurde die Durchführung eines Tuberkulose-Tests beim Screening der Patient:innen aufgenommen.</p> <p>Amendment 05 am 24. März 2016</p> <p>Implementierung des <i>Amendments</i> 03 für Deutschland</p>
4	Proband:innen/ Patient:innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Proband:innen/ Patient:innen	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose des metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und keine vorangegangene Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung 2) Messbare Erkrankung nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) 3) Alter ≥ 18 Jahre 4) Eine Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 5) ECOG-PS von 0 oder 1 6) Adäquate Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.500/\mu\text{l}$ - Blutplättchen: $\geq 100.000/\mu\text{l}$ - Hämoglobin: ≥ 9 g/dl oder $\geq 5,6$ mmol/l (ohne eine Transfusion innerhalb von vier Wochen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Serumkreatinin: $\leq 1,5$ x ULN (<i>Upper Limit of Normal</i>) ODER berechnete Kreatinin-Clearance (CrCl)^a ≥ 60 ml/min für Patient:innen mit Kreatininlevels $> 1,5$ x ULN</p> <p>- Gesamt-Bilirubin: \leqULN</p> <p>- Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT): ≤ 1.5 x ULN, Alkaline Phosphatase ≤ 2.5 x ULN</p> <p>- Prothrombinzeit/<i>International Normalized Ratio</i> (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5$ x ULN</p> <p>- Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)-Werte im Normbereich</p> <p>7) Keine vorherige Tumorerkrankung mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelzellkarzinomen der Haut, oberflächlichen Blasenkarzinomen, Gebärmutterhalskrebs in situ oder Patient:innen, die nach einer vorsorglich kurativen Therapie innerhalb von fünf Jahren keine Anzeichen für eine Krankheitsprogression aufweisen</p> <p>8) Vorliegen bestimmter Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen</p> <p>9) Kein Vorliegen einer EGFR-aktivierenden Mutation oder einer ALK-Translokation</p> <p>10) Der Tumor sollte gemäß immunhistologischer Untersuchung eine starke PD-L1-Expression aufweisen.</p> <p>11) Schwangerschaft bei Frauen muss ausgeschlossen werden (negativer Schwangerschaftstest oder nicht gebärfähig)</p> <p>12) Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich zur zweifachen Empfängnisverhütung verpflichten.</p> <p>13) Unterschriebene Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1) Patient:innen, deren Tumor eine EGFR-aktivierende Mutation oder ALK-Translokation aufweist</p> <p>2) Vorgegangene systemische Therapie zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms vom Stadium IV</p> <p>3) Teilnahme in einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb vier Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>4) Die PD-L1-Expression des Tumors lässt sich nicht bestimmen.</p> <p>5) Systemische Steroidtherapie innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder jegliche andere Form von Immunsuppressiva</p> <p>6) Systemische oder lokale antineoplastische Therapie während der Studie</p> <p>7) Vorgegangene systemische zytotoxische Chemotherapie, biologische Therapie oder größere Operationen innerhalb von drei Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Strahlentherapie innerhalb sechs Monate nach der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>8) Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 oder anti-CD137-Wirkstoff oder anti-CTLA-4-Antikörper</p> <p>9) Nicht vorbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems und/oder karzinomatöse Meningitis</p> <p>10) Aktive Autoimmunerkrankung</p> <p>11) Allogene Gewebe- oder Organtransplantation</p> <p>12) Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis</p> <p>13) Patient:innen, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Studienbehandlungsdatum bekommen haben oder werden</p> <p>14) Aktive Infektionen</p> <p>15) Vorgeschichte mit dem HIV</p> <p>16) Aktive Virushepatitis B oder C</p> <p>17) Jeglicher Zustand, jegliche Therapie oder Laborabnormalität, der/die die Ergebnisse verzerren könnte</p> <p>18) Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs</p> <p>19) Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch</p> <p>20) Schwangere oder stillende Frauen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>146 Zentren in 16 Ländern:</p> <p>Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Interventionsarm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg i.v. alle 3 Wochen <p>Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Ärztin/des Arztes oder der Patientin/des Patienten. Die Patient:innen, die ein vollständiges Ansprechen erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen; bei einer bestätigten Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden.</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Patientenindividuell bestimmte platinbasierte Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen (dieser Arm ist nur für Patient:innen mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen (dieser Arm ist nur für Patient:innen mit nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) • Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Cisplatin 75 mg/m² am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen • Gemcitabin 1.250 mg/m² an Tag 1 und 8 eines Zyklus und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen • Paclitaxel 200 mg/m² alle 3 Wochen und Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag alle 3 Wochen für 4-6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed (Pemetrexed ist nur für die Anwendung bei nicht-Plattenepithelhistologie zulässig) <p>Patient:innen, die dem Chemotherapie-Arm zugeordnet wurden und durch eine bestätigte Krankheitsprogression durch ein unabhängiges Prüfkomitee erfahren haben bzw. die Therapiewechsel-Kriterien erfüllten, hatten zu jeder Zeit die Möglichkeit in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert nach RECIST-Kriterien Version 1.1 <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrates <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (PFS2) • Ansprechdauer • Zeit bis zum Ansprechen • Krankheitskontrollrate • Ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels: Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Patientenberichtete Zielkriterien: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQLC13 und EQ-5D VAS, um gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik zu erheben (Woche 3, 6, 15 und 24) <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Unerwünschte Ereignisse gesamt 2) Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 3) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 4) Beginn des ersten unerwünschten Ereignisses CTCAE-Grad 3-5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse</p> <p>6) Therapieassoziierte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>7) Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5</p> <p>8) Dosisänderung wegen unerwünschtem Ereignis</p> <p>9) Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</p> <p>10) Todesfälle</p> <p>11) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (darunter ≥ 4 Patient:innen in einer der Behandlungsgruppen)</p> <p>12) Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Inzidenz < 4 Patient:innen in allen Behandlungsgruppen)</p> <p>13) Veränderung zum Ausgangswert (Laborwerte, Elektrokardiogramm, Vitalparameter)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es ergaben sich keine Änderungen der Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geschätzte Fallzahl beträgt ca. 300 Patient:innen für die gesamte Studie.</p> <p>Die Studie ist ereignisgesteuert hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.</p> <p>Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden Annahmen:</p> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>1) Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 5,5 Monaten im Kontrollarm.</p> <p>2) Bei 175 Ereignissen und einem HR von 0,55 beträgt die Power ~98%.</p> <p>3) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und mindestens sechs Monate Nachbeobachtungszeit</p> <p>4) <i>Drop-out-Rate</i> von 10% in zwölf Monaten</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <p>1) Das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Kontrollarm.</p> <p>2) Bei 170 Todesfällen und einem HR von 0,7 beträgt die Power ~60%/57%.</p> <p>3) Rekrutierungszeitraum von 14 Monaten und 14-15 Monate Nachbeobachtungszeit</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	<p>Interimanalyse IA1: Analyse der Gesamtansprechrate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der randomisierten Patient:innen: 191 • Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 16 Monaten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtung: ca. sechs Monate Interimanalyse IA2: Analyse der Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Ereignisse „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“: ca. 175 • Geschätzte Anzahl an Todesfällen: ca. 110 • Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 20 Monaten Vorzeitiger Studienabbruch bei Überlegenheit von Pembrolizumab vs. platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der IA2.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein Interaktives <i>Voice Response System</i> (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-PS (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patient:innen wurden zufällig dem Pembrolizumab-Arm oder dem Kontrollarm zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jeder Patientin/jedem Patienten wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle einer Gefährdung der Patientensicherheit aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Proband:innen/Patient:innen in die Studie auf und wer teilte die Proband:innen/Patient:innen den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von der Biostatistik-Abteilung des Sponsors mittels IVRS durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Proband:innen/Patient:innen und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patient:innen waren nicht verblindet. c) Der primäre Wirksamkeitsendpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ wurde durch ein zentrales unabhängiges verblindetes <i>Review</i> Komitee beurteilt. Die Bewertung der weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurde nicht verblindet beurteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium:</u> <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> - Analysepopulation ITT-Population Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (mediane Zeit bis zum Ereignis mit 95%-KI) - Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95%-KI und p-Wert über ein <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell mit der „<i>Efron`s tie Handling</i>“-Methode adjustiert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <u>Gesamtüberleben:</u> - Analysepopulation: ITT-Population - Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier-Methode (medianes Überleben mit 95%-KI) - Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95%-KI und p-Wert über ein <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell mit der „<i>Efron`s tie Handling</i>“-Methode, adjustiert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie</p> <p><u>Objektive Ansprechrate:</u> - Analysepopulation: ITT-Population - Miettinen und Nurminen-Methode, mit 95%-KI und p-Wert mit den Stratifizierungsfaktoren geografische Region, ECOG-PS und Histologie</p> <p><u>Exploratives Wirksamkeitszielkriterium:</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D): Analysepopulation: FAS-Population nach ITT-Prinzip • Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und Krankheitssymptomatik; Schätzung des HR inklusive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugehörigem 95%-KI und p-Wert über ein <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell, adjustiert nach PD-L1-Expression, geografischer Region und ECOG-PS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Analyse aller Skalen der Behandlungseffekte über die Zeit basieren auf einem <i>Mixed Effect Model</i> unter der „<i>Missing at Random</i>“ (MAR)-Annahme. • Mittelwertdifferenz und zugehöriges 95%-KI basierend auf dem cLDA-Modell mit den Stratifikationsfaktoren PD-L1-Expression, geografische Region und ECOG-PS als Kovariaten und dem Interaktionsterm aus Behandlungs-Arm und Visite. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analysepopulation: APaT-Population - Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären Wirksamkeitszielkriterien wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß) - ECOG-PS (0 vs. 1) - Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) - Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) - Raucher:innen (aktive Raucher:innen/Ex-Raucher:innen vs. Nichtraucher:innen) - Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht-vorhanden zu <i>Baseline</i>) - Art der patientenindividuell bestimmten platinbasierten Kombinationschemotherapie im Kontrollarm (Platinum/Pemetrexed vs. andere Platinum-Dublette) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>Situation 1: Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung - Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung, falls immer noch unter Studienbehandlung; sonst Progress bei Behandlungsabbruch <p>Situation 2: Keine Krankheitsprogression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Antikrebsbehandlung - Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung für neue Antikrebsbehandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Sensitivitätsanalyse 2: Progress zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung</p> <p>Situation 3: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach \leqeiner verpassten Krankheitsbewertung</p> <p>- Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</p> <p>- Sensitivitätsanalyse 1: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</p> <p>- Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</p> <p>Situation 4: Krankheitsprogression oder Tod, dokumentiert nach \geqzwei verpassten Krankheitsbewertungen</p> <p>- Primäre Analyse: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</p> <p>- Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor \geqzwei verpassten Krankheitsbewertungen</p> <p>- Sensitivitätsanalyse 2: Fortschritt zum Zeitpunkt der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <p>- Auswertung mit und ohne Zensierung der Therapiewechler</p> <p>- <i>Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)</i>-Ansatz zur Adjustierung der Therapiewechler</p> <p><u>Krankheitssymptomatik:</u></p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <p>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, imputiert unter <i>Missing-not-at-Random</i>-Annahme</p> <p>EORTC QLQ-LC13</p> <p>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, imputiert unter <i>Missing-not-at-Random</i>-Annahme</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u></p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <p>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte zu Woche 15, Ersetzen fehlender Werte unter <i>Missing-not-at-Random</i>-Annahme</p> <p>EQ-5D VAS</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Primäre Analyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte Woche 15</p> <p>- Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte bzw. 7 Punkte zu Woche 15, imputiert unter <i>Missing-not-at-Random</i>-Annahme</p>
Resultate		
13	Patient:innenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe <i>Flow-Chart</i>
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	<p><u>Pembrolizumab 200 mg:</u></p> <p>a) n=154 b) n=154 c) n=154</p> <p><u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u></p> <p>a) n=151 b) n=150 c) n=151</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patient:innen nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Pembrolizumab 200 mg:</u></p> <p>Studienabbruch (n=80) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=17) Krankheitsprogression (n=51) Tod (n=6) Entscheidung der Prüffärztin/des Prüfarztes (n=1) Widerruf der Einwilligung (n=4) Vollständiges Ansprechen (n=1)</p> <p><u>Platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u></p> <p>Studienabbruch (n=106) Unerwünschtes klinisches Ereignis (n=16) Krankheitsprogression (n=69) Tod (n=9) Entscheidung der Prüffärztin/des Prüfarztes (n=7) Widerruf der Einwilligung (n=5) Maximale Zyklenzahl erreicht (n=29)</p>
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband:innen/Patient:innen und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 05. September 2014 initiiert, die geplante Studiendauer war 36 Monate.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 09. Mai 2016 aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien beim Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Interimanalyse 2 beendet. Allen Patient:innen im Kontrollarm wurde der Wechsel zu Pembrolizumab nach Fortschreiten der Krebserkrankung angeboten.
a: nach CONSORT 2010.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

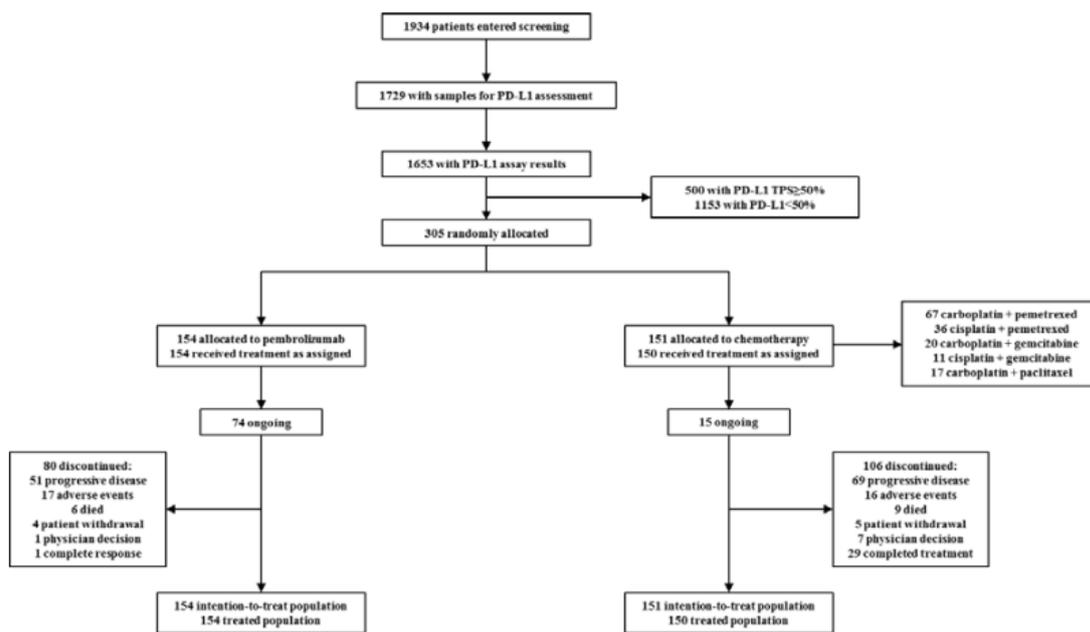


Abbildung 133: Flow-Chart der Studie KEYNOTE-024

Quelle: [98]

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE-042 (inkl. KEYNOTE-042-CHINA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel: Vergleich der Wirkung von Pembrolizumab mit platinhaltiger Chemotherapien anhand des Gesamtüberlebens bei therapie-naiven Patient:innen mit PD-L1-positivem fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC</p> <p>Hypothese: Pembrolizumab verlängert das Gesamtüberleben bei Patient:innen mit PD-L1 stark positivem NSCLC im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>China-Erweiterungsstudie</p> <p>Im Rahmen der Studie KEYNOTE-042 wurde neben der globalen Hauptstudie eine China-Erweiterungsstudie (NCT03850444) mit identischem Studiendesign aufgesetzt. Somit entsprechen die primären, sekundären und explorativen Studienziele denen der globalen Hauptstudie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrisch, international, randomisiert, offene, kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1</p> <p>China-Erweiterungsstudie</p> <p>Das Studiendesign der China-Erweiterungsstudie inklusive des Zuteilungsverhältnisses entspricht dem Studiendesign der globalen Hauptstudie.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Schweden) 28.08.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung des <i>Benefit-Risk</i>-Abschnitts <p>Amendment 2 (Global) 21.12.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassungen des SAP, der Ein- und Ausschlusskriterien, <i>Update</i> von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, Korrekturen im Dokument (Fehler/<i>Typos</i>)
4	Proband:innen/ Patient:innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Proband:innen/ Patient:innen	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Messbare Erkrankung basierend auf RECIST 1.1, festgelegt durch die lokale Prüfärzt-/Radiologenbewertung • Am Tag des Unterschreibens der Einwilligungserklärung älter als 18 Jahre • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten • Keine vorherige systemische Chemotherapie für fortgeschrittenes oder metastasierendes NSCLC • ECOG-Performancestatus von 0 oder 1 • Adäquate Organfunktion • Keine vorherigen bösartigen Krankheitsverläufe, mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen der Haut, oberflächlichem Blasenkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, oder in situ

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zervikalem Karzinom, oder potenziell heilende Therapie ohne Beleg eines Rückfalls für fünf Jahre seit Beginn der Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer formalin-fixierten Tumorgewebeprobe von einer Biopsie einer Tumoraläsion entweder vom oder nach dem Zeitpunkt, zu dem die fortgeschrittene oder metastasierende Erkrankung diagnostiziert wurde UND von einem Ort der vorher nicht bestrahlt wurde, um den PD-L1-Status zu bewerten • Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose von fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne eine EGFR-sensibilisierende (aktivierende) Mutation oder eine ALK-Translokation • PD-L1-positiver Tumor bestimmt durch ICH durch das Zentrallabor • Weibliche Patientinnen mussten einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) beim Screening nachweisen, egal ob gebärfähig oder nicht. • Falls weibliche Patientinnen gebärfähig waren, mussten sie ihr Einverständnis erklären, zwei Verhütungsmethoden oder eine Verhütungsmethode plus eine hormonelle Methode bis 120 Tage nach Einnahme der letzten Dosis Pembrolizumab und 180 Tage nach der letzten Dosis des Chemotherapeutikums anzuwenden. • Männliche Patienten mit einer gebärfähigen, weiblichen Partnerin mussten ihr Einverständnis erklären, zwei Verhütungsmethoden oder eine Verhütungsmethode plus eine hormonelle Methode bis 120 Tage nach Einnahme der letzten Dosis Pembrolizumab und 180 Tage nach der letzten Dosis des Chemotherapeutikums anzuwenden. • Freiwillige Zustimmung durch schriftliche Einverständnis für die Studie <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR-sensibilisierende Mutation oder eine ALK Translokation • Gegenwärtige Teilnahme und Einnahme von Studienmedikamenten oder Teilnahme an einer Studie eines Prüfwerkstoffs und Erhalt der Studienbehandlung oder Verwendung eines Prüfmittels innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • PD-L1-Tumorprobe war durch das Zentrallabor nicht auswertbar. • Patient:innen mit plattenepithelialer Histologie, die Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel im unterstützenden Setting erhielten • Erhalt einer systemischen Steroidtherapie weniger als drei Tage vor der ersten Studienbehandlung oder Erhalt einer anderen Form immunsuppressiver Medikamente • NSCLC-Patient:innen die gegebenenfalls mit kurativer Absicht entweder mit operativer Resektion oder Radiochemotherapie behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde erwartet, dass eine andere Form einer systemischen oder lokalen antineoplastischen Therapie während der Studie benötigt wird. • Vorherige zytotoxische Chemotherapie, biologische Therapie ODER großer chirurgischer Eingriff innerhalb von drei Wochen der ersten Dosis der Studienbehandlung; Lungenbestrahlungstherapie von >30 Gy innerhalb von sechs Monaten der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorherige zielgerichtete Therapie mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137, oder Anti-CTLA-4-Antikörpern • Bekannte ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis • Aktive Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Behandlung innerhalb der letzten zwei Jahre erforderte • Allogene Gewebe-/Organtransplantation • Interstitielle Lungenerkrankung ODER vorangegangene Pneumonitis, welche orale oder i.v. Steroide erfordert • Hat oder hätte einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Anwendung der Studienbehandlung erhalten • Aktive Infektion, welche eine i.v. verabreichte systemische Therapie erfordert • Bekannter Infektion mit dem HIV • Bekannte Erkrankung mit Hepatitis B oder C • Vorangegangener oder aktueller Nachweis irgendeiner Bedingung, Therapie oder Laborauffälligkeiten, welche das Ergebnis der Studie gestört oder die vollständige Teilnahme der Patientin/des Patienten an der Studie beeinträchtigt hätte oder es nach Meinung der behandelnden Prüferin/des behandelnden Prüfers nicht im besten Interesse der Patientin/des Patienten gewesen wäre, an der Studie teilzunehmen • Bekannte psychiatrische Störung oder Drogenmissbrauch, welche die Einhaltung der Bestimmungen der Studie beeinträchtigen würde • Regelmäßiger Gebrauch illegaler Drogen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder kürzlicher (innerhalb des letzten Jahres) Drogenmissbrauch (einschließlich Alkohol) • Schwanger oder stillend, oder in Erwartung schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen innerhalb der prognostizierten Dauer der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis Pembrolizumab oder 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie <p><u>China-Erweiterungsstudie</u> Die Ein- und Ausschlusskriterien der China-Erweiterungsstudie entsprechen den Ein- und Ausschlusskriterien der globalen Hauptstudie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	213 Zentren in 32 Ländern: <u>China-Erweiterungsstudie:</u> Informationen nicht verfügbar.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsarm</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten eines unzumutbaren unerwünschten Ereignisses, zwischenzeitlichen Auftreten einer Erkrankung, die eine weitere Verabreichung der Studienmedikation unmöglich macht, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Ärztin/des Arztes wegen mangelnder <i>Compliance</i> der Patientin/des Patienten gegenüber der Studienbehandlung oder Studienprozeduren, der Patient mehr als 35 Behandlungen mit der Studienmedikation erhalten hat (lediglich im Pembrolizumab-Arm) oder bis administrative Gründe einen Behandlungsabbruch erfordern. Patient:innen des Interventionsarms mit vollständigem Ansprechen gemäß modifizierter RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder Patient:innen, welche die Behandlung nach Erhalt von 35 Dosen der Studienmedikation aufgrund anderer Ursachen als dem Fortschreiten der Erkrankung oder der Intoleranz gegenüber der Studienmedikation beenden, können den Abbruch der Studienbehandlung in Erwägung ziehen. Diese Patient:innen kommen für eine Wiederbehandlung mit einer Pembrolizumab Monotherapie in Frage, sofern bei ihnen eine radiologisch nachgewiesene Krankheitsprogression nach Einschätzung der Prüferärztin/des Prüferarztes eingetreten ist. <u>Kontrollarm</u> Patientenindividuell bestimmte, platinbasierte Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen in Kombination mit Paclitaxel 200 mg/m² alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen • Carboplatin AUC-Wert 5-6 am ersten Tag eines Zyklus alle 3 Wochen in Kombination mit Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen optional gefolgt von Pemetrexed 500 mg/m² alle 3 Wochen <u>China-Erweiterungsstudie:</u> Die Interventionen der China-Erweiterungsstudie entsprechen den Interventionen der globalen Hauptstudie.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des OS (Gesamtüberlebens) bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des OS bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>(PD-L1-Expression $\geq 20\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des OS bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 20\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR (<i>overall response rate</i>) bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 20\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der ORR bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) behandelt mit Pembrolizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem/ metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 1\%$). <p><u>China-Erweiterungsstudie:</u> Sämtliche Zielkriterien der China-Erweiterungsstudie entsprechen den Zielkriterien der globalen Hauptstudie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie randomisiert die Patient:innen im Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Pembrolizumab- und den platinbasierte Chemotherapie-Arm. Es wird eine Fallzahl von 530 stark positiven PD-L1 Patient:innen anvisiert und die gesamte prognostizierte Fallzahl für diese Studie soll ungefähr 1.240 sein. Die Studie ist ereignisbasiert und wird nach ungefähr 354 beobachteten Todesfällen im stark positiven PD-L1-Stratum beendet sein. Mit 354 Todesfällen weist die Studie ungefähr eine Power von 90% auf, um ein HR von 0,70 für das Gesamtüberleben festzustellen (Alpha-Level=2,0%, einseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimanalyse 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wichtige Endpunkte: OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: Ungefähr 75 Todesfälle in Pembrolizumab- und Kontrollarm im schwach positiven PD-L1-Stratum • Erwarteter Zeitpunkt der Analyse: nach ca. 15 Monaten • Zweck der Interimanalyse: Beenden des schwach positiven PD-L1-Stratums <p>Interimanalyse 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wichtige Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: Ungefähr 315 Fälle zum Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (210 Todesfälle erwartet) UND mindestens 100 Todesfälle beobachtet in zwei Armen im stark positiven PD-L1-Stratum UND Registrierung ist vollständig • Ungefähr erwarteter Zeitpunkt der Analyse: 24 Monate • Zweck der Interimanalyse: Nachweis der Überlegenheit von Pembrolizumab bezüglich Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und OS im stark positiven PD-L1-Stratum <p>Falls die Studie nach der zweiten Interimanalyse nicht vorzeitig aufgrund von Überlegenheit von Pembrolizumab beendet wurde, werden zusätzliche Interimanalysen in ungefähr sieben-monatigen Intervallen durchgeführt, es sei denn, die Interimanalyse wäre innerhalb von drei Monaten vor der prognostizierten finalen Analyse. Eine zusätzliche Interimanalyse 3 wird nach jetziger Prognose erwartet.</p> <p>Interimanalyse 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wichtige Endpunkte: OS • Anzahl Events zum Zeitpunkt der Analyse: sieben Monate nach Interimanalyse 2 (ungefähr 283 Todesfälle in zwei Armen im stark positiven PD-L1-Stratum)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ungefähr erwarteter Zeitpunkt der Analyse: 31 Monate • Zweck der Interimanalyse: Überlegenheit von Pembrolizumab bezüglich OS nachweisen <p>Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch:</p> <p>Falls die Endpunkte der Studienpopulation im Hinblick auf das Risiko-/Nutzenverhältnis inakzeptabel sind. Zusätzlich kann die Rekrutierung in die Studie oder an bestimmten Studienorten bei unzureichender Beachtung des Studienprotokolls, GCP und/oder anwendbarer regulatorischer Voraussetzungen, mit der Prozedur verbundenen Probleme oder einer zu hohen Anzahl an Therapieabbrüchen aus administrativen Gründen unterbrochen werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Ein IVRS/IWRS-System wird für die zufällige Zuteilung in die Behandlungsarme verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Patient:innen wurden nach ECOG-PS (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. nicht-Plattenepithelkarzinom), geografischer Region des Studienzentrums (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und PD-L1-Status (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ vs. PD-L1-Expression 1-49%) stratifiziert.</p> <p><u>China-Erweiterungsstudie:</u></p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-PS (0 vs. 1), Histologie (Plattenepithelkarzinom oder Nicht-Plattenepithelkarzinom) und PD-L1-Expression: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ vs. PD-L1-Expression 1-49%.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Jeder Patient erhält eine einmalige Screeningnummer, welche verwendet wird, um alle Vorgänge, die vor der Randomisierung passieren, einer Patientin/einem Patienten zuordnen zu können.</p> <p>Jeder geeignete Patient erhält eine Randomisierungsnummer. Die Randomisierungsnummer identifiziert die Patientin/den Patienten mit allen Vorgängen, welche nach der Randomisierung geschehen. Es handelt sich um eine offene Studie.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Proband:innen/Patienten in die Studie auf und wer	Zur Randomisierung stand jedem Studienzentrum ein IVRS/IWRS-System zur Verfügung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Proband:innen/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Proband:innen/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nein b) Nein c) Ja</p> <p><u>China-Erweiterungsstudie:</u> Bei der China-Erweiterungsstudie handelt es sich um eine offen geführte Studie. Studie, Untersucher:innen und Patient:innen sind nicht verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium OS:</u> Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet, um die Überlebenskurven zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede im Überleben werden anhand des stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests bewertet. Ein stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell mit <i>Efron's</i> Methode wird verwendet, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechende 95%-KI des stratifizierten Cox-Modells mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung werden sowohl für den <i>Log-Rank</i>-Test als auch für das stratifizierte Cox-Modell verwendet.</p> <p><u>Sekundäres Wirksamkeitszielkriterium: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u> Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die Kurven zum <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</u> in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen. Die Behandlungsunterschiede bezüglich des <u>Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</u> werden anhand des stratifizierten <i>Log-Rank</i>-Tests bewertet. Ein stratifiziertes <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell mit <i>Efron's</i> Methode wird verwendet, um den Umfang des Behandlungsunterschieds zu bewerten. Das HR und das entsprechende 95%-KI vom stratifizierten Cox-Modell mit einer einzelnen Behandlungskovariablen wird berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung werden sowohl für den <i>Log-Rank</i>-Test als auch für das stratifizierte Cox-Modell verwendet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Nachfolgend werden die explorativen Endpunkte gelistet, für die Ergebnisse im Studienbericht verfügbar sind. Eine vollständige Liste explorativer Endpunkte befindet sich im Studienprotokoll (Abschnitt 3.3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (gemäß RECIST 1.1) in therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, $\geq 20\%$, und $\geq 1\%$) im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm, beurteilt durch die Prüffärztin/den Prüffarzt • Beurteilung des ORR (gemäß RECIST 1.1) bei therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ und $\geq 1\%$) im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm, beurteilt durch die Prüffärztin/den Prüffarzt • Beurteilung der Dauer des Ansprechens (gemäß RECIST 1.1) in therapienaiven Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, $\geq 20\%$, und $\geq 1\%$) im Pembrolizumab-Arm und Chemotherapie-Arm, beurteilt durch das BICR • Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung unter der darauf folgenden Therapie (gemäß RECIST 1.1) im Pembrolizumab-Arm
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die primären Wirksamkeitszielkriterien werden die folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (≤ 65 vs. > 65 Jahre) - Geschlecht (Männer vs. Frauen) - Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß) - ECOG-PS (0 vs. 1) - Geografische Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien und Ostasien vs. Europa vs. Lateinamerika vs. andere) - Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom) - Raucher:innen (aktive Raucher:innen/Ex-Raucher:innen vs. Nichtraucher:innen) - PD-L1-Expression (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ vs. PD-L1-Expression 1-49%, PD-L1-Expression $\geq 20\%$ vs. PD-L1-Expression 1-19% und PD-L1-Expression $\geq 50\%$ vs. PD-L1-Expression 20-49% vs. PD-L1-Expression 1-19%) - Art der patientenindividuell bestimmten, platinbasierten Kombinationschemotherapie im Kontrollarm (Pemetrexed vs. Nicht-Pemetrexed) - Stadium der Erkrankung (fortgeschritten vs. metastasiert) - Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden zu <i>Baseline</i>)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Tumorgröße zu <i>Baseline</i> (\geqMedian vs. unterhalb des Medians) Sämtliche Subgruppenanalysen werden für Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, PD-L1-Expression $\geq 20\%$ und PD-L1-Expression $\geq 1\%$ durchgeführt.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <p>- Auswertung mit und ohne Zensierung der Therapiewechslers - Zur Adjustierung der Therapiewechslers werden entweder der gewichtete <i>Log-Rank-Test</i> nach Fleming und Harrington, die <i>Restricted Mean Survival Time (RMST)</i>-Methode oder gegebenenfalls andere Methoden durchgeführt, möglicherweise nach entsprechender Anpassung des <i>Cross-over</i>-Effekts im Laufe der Zeit.</p> <p><u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>Zur Überprüfung der Robustheit des Endpunkts wurden zwei Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Zensurregeln durchgeführt:</p> <p>Sensitivitätsanalyse 1: Die erste Sensitivitätsanalyse entspricht der primären Analyse mit der Ausnahme, dass eine Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung ohne Krankheitsprogression vorgenommen wird, wenn eine Krankheitsprogression oder der Tod nach \geqeiner verpassten Krankheitsbewertung dokumentiert wird.</p> <p>Sensitivitätsanalyse 2: Die zweite Sensitivitätsanalyse entspricht der primären Analyse mit der Ausnahme, dass ein Behandlungsabbruch oder der Beginn einer neuen Krebsbehandlung, je nachdem was später eintritt, bei den Betroffenen als Krankheitsprogression betrachtet wird, bei denen bis dato keine Krankheitsprogression oder der Tod dokumentiert wurde.</p> <p>Im Falle eines Ungleichgewichts zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Zeitplans für die Krankheitsbewertung oder der Zensierungsmuster werden zwei weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) eine PFS-Analyse, welche die Zeit bis zur terminierten Visite für die Tumorbewertung von der Randomisierung im Gegensatz zur tatsächlichen Tumorbewertungszeit berücksichtigt, 2) der Finkelstein-Test für Intervallzensierte Daten, welcher das <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> für Intervallzensierte Daten modifiziert. Das Intervall wird dahingehend konstruiert, dass der linke Endpunkt das Datum der letzten Krankheitsbewertung ohne dokumentierte Krankheitsprogression darstellt und der rechte Endpunkt das Datum der dokumentierten Krankheitsprogression oder den Tod, je nachdem was früher eintritt. Sofern die Annahme der proportionalen <i>Hazards</i> nicht gültig ist, können der gewichtete <i>Log-Rank-Test</i> nach Fleming und Harrington, die <i>RMST</i>-Methode oder andere geeignete Methoden angewendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Pembrolizumab 200 mg (N=637):</u> Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ a) n=299 b) n=298 c) n=299 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 20\%$ a) n=413 b) n=412 c) n=413 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ a) n=637 b) n=636 c) n=637</p> <p><u>Patientenindividuell bestimmte, platinbasierte Kombinationschemotherapie (N=637):</u> Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ a) n=300 b) n=286 c) n=300 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 20\%$ a) n=405 b) n=384 c) n=405 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ a) n=637 b) n=615 c) n=637</p> <p>China-Erweiterungsstudie <u>Pembrolizumab 200 mg (N=128):</u> Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ a) n=72 b) n= Informationen nicht verfügbar c) n=72 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 20\%$ a) n=101 b) n= Informationen nicht verfügbar</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) n=101 Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$</p> <p>a) n=128 b) n= Informationen nicht verfügbar c) n=128</p> <p><u>Patientenindividuell bestimmte, platinbasierte Kombinationschemotherapie (N=134):</u></p> <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</p> <p>a) n=74 b) n= Informationen nicht verfügbar c) n=74</p> <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 20\%$</p> <p>a) n=103 b) n= Informationen nicht verfügbar c) n=103</p> <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$</p> <p>a) n=134 b) n= Informationen nicht verfügbar c) n=134</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Pembrolizumab 200 mg:</u></p> <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$</p> <p>Behandlungsabbruch (n=217) aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiologische Progression (n=126) Unerwünschte Ereignisse (n=61) Klinische Progression (n=23) Widerruf der Einwilligung (n=5) Entscheidung der Ärztin/des Arztes (n=2) <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 20\%$</p> <p>Behandlungsabbruch (n=314) aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiologische Progression (n=190) Unerwünschte Ereignisse (n=84) Klinische Progression (n=29) Widerruf der Einwilligung (n=9) Entscheidung der Ärztin/des Arztes (n=2) <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$</p> <p>Behandlungsabbruch (n=507) aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiologische Progression (n=313) Unerwünschte Ereignisse (n=127) Klinische Progression (n=53) Widerruf der Einwilligung (n=12) Entscheidung der Ärztin/des Arztes (n=2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Patientenindividuell bestimmte, platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ Behandlungsabbruch (n=194) aufgrund von: Radiologische Progression (n=105) Unerwünschte Ereignisse (n=45) Klinische Progression (n=28) Widerruf der Einwilligung (n=10) Entscheidung der Ärztin/des Arztes (n=5) Protokollverletzung (n=1)</p> <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 20\%$ Behandlungsabbruch (n=256) aufgrund von: Radiologische Progression (n=141) Unerwünschte Ereignisse (n=62) Klinische Progression (n=33) Widerruf der Einwilligung (n=12) Entscheidung der Ärztin/des Arztes (n=7) Protokollverletzung (n=1)</p> <p>Patient:innen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ Behandlungsabbruch (n=425) aufgrund von: Radiologische Progression (n=233) Unerwünschte Ereignisse (n=92) Klinische Progression (n=67) Widerruf der Einwilligung (n=21) Entscheidung der Ärztin/des Arztes (n=11) Protokollverletzung (n=1)</p> <p><u>China-Erweiterungsstudie</u> <u>Pembrolizumab 200 mg:</u> Behandlungsabbruch (n=50) aufgrund von: Unerwünschtes Ereignis (n=12) Tod (n=38) <i>Lost to Follow-up</i> (n=0) Widerruf der Einwilligung (n=0)</p> <p><u>Patientenindividuell bestimmte, platinbasierte Kombinationschemotherapie:</u> Behandlungsabbruch (n=75) aufgrund von: Unerwünschtes Ereignis (n=9) Tod (n=64) <i>Lost to Follow-up</i> (n=1) Widerruf der Einwilligung (n=1)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Proband:innen/ Patient:innen und der Nachbeobachtung	Anfangsdatum der Studie: 21. November 2014 Studie läuft noch. <i>Data Cut-Off</i> : 26. Februar 2018 <u>China-Erweiterungsstudie</u> Anfangsdatum der Studie: 26. August 2016 Studie läuft noch. <i>Data Cut-Off</i> : 21. Februar 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Anfangsdatum der Studie: 26. August 2016 Studie läuft noch. <i>Data Cut-Off</i> : 21. Februar 2020 <u>China-Erweiterungsstudie</u> Die China-Erweiterungsstudie ist derzeit noch laufend.
a: nach CONSORT 2010. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

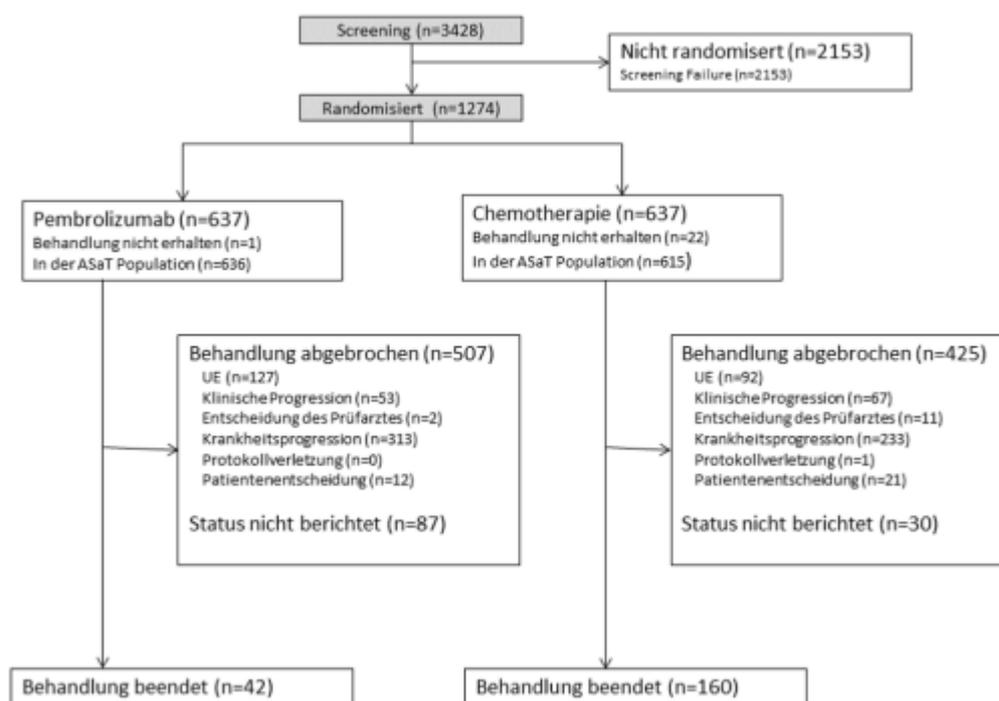
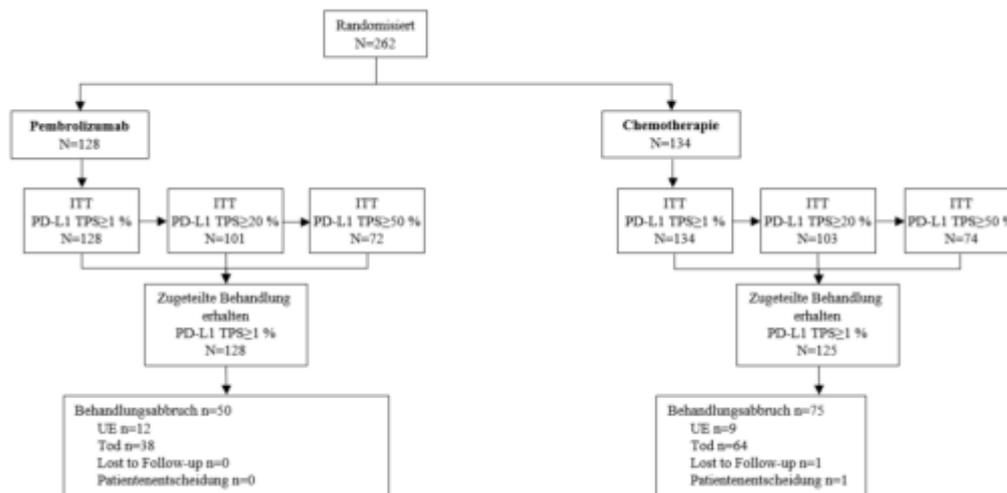


Abbildung 134: Flow-Chart der Studie KEYNOTE-042

Quelle: [80]

Abbildung 135: *Flow-Chart* der Studie KEYNOTE-042 China-Erweiterungsstudie

Quelle: [80]

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 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die POSEIDON-Studie

Studie: POSEIDON_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Der Randomisierungsprozess wurde adäquat beschrieben und durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte nach der Festlegung der CTx-Behandlung (basierend auf der für die Patientin oder den Patienten am besten geeigneten Option) durch die Prüffärztin/den Prüffarzt oder einen entsprechend ausgebildeten Delegierten im Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mithilfe eines IVRS/IWRS. Eine Verblindung der Patient:innen und der behandelnden Personen war nicht gegeben, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Der Sponsor blieb während der Durchführung der Studien verblindet. Da für die POSEIDON-Studie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert wurden, wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, allerdings ist das Gesamtüberleben ein harter Endpunkt, der objektiv und eindeutig bewertbar ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Das Ereignis „Tod“ ist jedoch stets objektiv feststellbar, daher ergab sich durch die fehlende Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben kein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf dem mFAS durchgeführt. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ein *Cross-over* zwischen den Behandlungsarmen war nicht gestattet. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es 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:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte durch ein zentrales, verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) anhand von objektiven RECIST-Kriterien, sodass weder das offene Studiendesign noch eine individuelle Endpunktbeurteilung einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde basierend auf dem mFAS durchgeführt. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben 2 _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts progressionsfreies Überleben 2 erfolgte anhand lokal üblicher Standards (Beurteilung durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin z. B. mittels radiologischer Verfahren, symptomatischen Progresses) oder bis zum Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache). Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens 2 wurde basierend auf dem mFAS durchgeführt. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für PFS2 als hoch bewertet.

Endpunkt: Tumoransprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Erhebung des Tumoransprechens erfolgte durch ein zentrales, verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) anhand von objektiven RECIST-Kriterien, sodass weder das offene Studiendesign noch eine individuelle Endpunktbewertung einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Die Analyse der objektiven Ansprechrate wurde basierend auf allen Patient:innen des mFAS durchgeführt, die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine messbare Erkrankung aufwiesen. Per Definition schloss das mFAS alle Patient:innen ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik und Gesundheitszustand _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Die Fragebögen wurden von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem mFAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es 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:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem mFAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3])**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem mSAS der Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertung erfolgte dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. In der Studie wurden 97,5% bzw. 100% der Patient:innen in die Analyse der Sicherheit eingeschlossen. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse der Kategorie schwerwiegend und schwer als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (andere Endpunktkategorien unerwünschter Ereignisse als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3])**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend oder schwer zugeordnet werden können, liegen keine klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein?Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der POSEIDON-Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem mSAS der Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertung erfolgte dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung. In der Studie wurden 97,5% bzw. 100% der Patient:innen in die Analyse der Sicherheit eingeschlossen. Somit konnte von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse, die nicht der Kategorie schwerwiegend und schwer zugeordnet werden können, als hoch bewertet.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-9LA

Studie: CA209-9LA _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-9LA ist eine randomisierte, offene, Phase-III-Studie mit den Behandlungsarmen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie.
 Geeignete Patient:innen wurden in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (<1% vs. ≥1%), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tumorhistologie (platteneitheliale vs. nicht-platteneitheliale) randomisiert.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) durchgeführt. Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (<1% vs. ≥1%), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tumorhistologie (platteneitheliale vs. nicht-platteneitheliale). Es wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan angewendet.

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

Geeignete Patient:innen wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Webdiagnosticsystems (IWRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie) randomisiert, stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (< 1% vs. ≥ 1%), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und Tumorhistologie (platteneitheliale vs. nicht-platteneitheliale).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Webdialogsystems (IWRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine offene Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patient:innen ein.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen rund 31% bis 41% der Patient:innen erhielt eine systemische Folgetherapie (30,9% vs. 40,9% für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (5,0% vs. 28,9% für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Dagegen war der Anteil der Patient:innen mit einer Chemotherapie mit Einzelsubstanzen als Folgetherapie mit knapp 30% in beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar (29,8% vs. 23,8% für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patient:innen für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u. a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes *Cross-over*. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht.

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

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patient:innen nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt haben könnten, wurden sie in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Nur zwischen rund 31% bis 41% der Patient:innen erhielt eine systemische Folgetherapie (30,9% vs. 40,9% für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Immuntherapie als Folgetherapie wurde in beiden Behandlungsgruppen in unterschiedlicher Häufigkeit gegeben (5,0% vs. 28,9% für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Dagegen war der Anteil der Patient:innen mit einer Chemotherapie mit Einzelsubstanzen als Folgetherapie mit knapp 30% in beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar (29,8% vs. 23,8% für Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie vs. Vergleichstherapie). Der Anteil an Patient:innen für die einzelnen Substanzen war zum Teil unterschiedlich, da u. a. die Vortherapie die Folgetherapie bestimmt. Zudem gab es bis zum Studienende kein geplantes *Cross-over*. In der Gesamtschau beeinflusst die Folgetherapie die Ergebnissicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben nicht; das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-9LA hat ein offenes Studiendesign (open-label). Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln / Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patient:innen enthalten sind: Teilpopulation PD-L1 <50%: 487/497 (98,0%). Die nicht enthaltenen Patient:innen wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für UE Grad ≥ 3 und schwerwiegende UE (SUE) irrelevant, da diese nach klar definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden. Dennoch ist nicht vollständig auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Arztentscheidung hinsichtlich des Umgangs mit UE beeinflusst (z. B. Hospitalisierung aufgrund von UE). Für jegliches UE und Therapieabbruch wegen UE kann eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden.

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der All treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patient:innen enthalten sind: Teilpopulation PD-L1 <50%: 487/497 (98,0%). Die nicht enthaltenen Patient:innen wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie-Arm deutlich länger als im Vergleichstherapie-Arm. Teilpopulation PD-L1 <50%: Median 5,6 Monate vs. 2,4 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. Jegliche UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 enthalten, die per se als Surrogate angesehen werden und zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliches UE, UE Grad ≥ 3 , SUE sowie Therapieabbruch wegen UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (AESI; spezifische immunvermittelte UE [imUE], spezifische UE [selected UE]) weitere UE von besonderem Interesse [OESI]) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE-024

Studie: KEYNOTE-024 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie KEYNOTE-024 waren Patient:innen und behandelte Personen nicht verblindet. Durch die Anwendung geeigneter Analysemethodik wird dem Therapiewechsel der Patient:innen vom Kontroll- in den Pembrolizumab-Arm Rechnung getragen. Weitere das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert, es wurde als **niedrig eingestuft**.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Somit wird aufgrund der Verwendung geeigneter Methoden zur Adjustierung des Effektschätzers das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet

Endpunkt: Verträglichkeit _____**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der APaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE-024 weicht die APaT-Population im Pembrolizumab-Arm nicht von der ITT-Population ab, im Kontrollarm liegt der Unterschied bei einer Patientin/einem Patienten (ITT-Population: 151, APaT-Population: 150). Diese Abweichung vom ITT Prinzip hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrung führen.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz der Anwendung von geeigneten statistischen Methoden, die die unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patient:innen. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab verzerren.

Tabelle 4-143 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE-042

Studie: KEYNOTE-042 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KEYNOTE-042 war eine offene Studie. Patient:innen und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, das es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der KEYNOTE-042 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Einfluss des Therapiewechsels wird durch Sensitivitätsanalysen untersucht. Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet, da es sich bei den Studienarmen um einen offenen Vergleich handelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse als hoch bewertet.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patient:innen waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patient:innen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patient:innen in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patient:innen sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patient:innen (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patient:innen nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- unplausible Angaben*
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
