

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 E

*In Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für
die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten
mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen)
exprimiert*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 13 |
| Abkürzungsverzeichnis | 33 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 38 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 | 39 |
| 4.2 Methodik | 50 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 50 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 53 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 60 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 60 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 60 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 62 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA | 64 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien | 65 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise | 65 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 67 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 67 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien | 67 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 81 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 82 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 83 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 86 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 91 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 91 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 93 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 97 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 99 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 101 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen | 101 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 111 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien | 111 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT | 112 |
| 4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT | 115 |
| 4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT | 119 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT | 123 |
| 4.3.1.3.1.4 | Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT | 125 |
| 4.3.1.3.1.5 | Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT | 129 |
| 4.3.1.3.1.6 | Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 – RCT | 193 |
| 4.3.1.3.1.7 | Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT | 263 |
| 4.3.1.3.1.8 | Endpunkt Nebenwirkungen – RCT | 308 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT | 339 |
| 4.3.1.3.2.1 | Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – RCT | 355 |
| 4.3.1.3.2.2 | Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS – RCT | 361 |
| 4.3.1.3.2.3 | Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT | 364 |
| 4.3.1.3.2.4 | Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – RCT | 403 |
| 4.3.1.3.2.5 | Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT | 445 |
| 4.3.1.3.2.6 | Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen – RCT | 459 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT | 460 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen | 460 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 460 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 460 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 461 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 463 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern | 467 |
| 4.3.2.1.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | 470 |
| 4.3.2.1.1.5 | Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten | 472 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche | 477 |
| 4.3.2.1.2.1 | Studiendesign und Studienpopulation | 478 |
| 4.3.2.1.2.2 | Patientencharakteristika zu Baseline | 496 |
| 4.3.2.1.2.3 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 514 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 516 |
| 4.3.2.1.3.1 | Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT | 517 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 540 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .. | 540 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 542 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 542 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien | 543 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 544 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 544 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 545 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 546 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen | 546 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen..... | 546 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen..... | 547 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen..... | 547 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 547 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 548 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 548 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 549 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise..... | 549 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 557 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 565 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte..... | 566 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 566 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 568 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 568 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 568 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 569 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche..... | | 582 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 593 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 597 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 601 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT..... | | 718 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... | | 733 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT | 40 |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich..... | 42 |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab (als Mono- bzw. Kombinationstherapie) für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx | 44 |
| Tabelle 4-4: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab-Monotherapie auf Endpunktebene | 46 |
| Tabelle 4-5: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx auf Endpunktebene..... | 47 |
| Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT | 55 |
| Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich..... | 57 |
| Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab (als Mono- bzw. Kombinationstherapie) für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx | 59 |
| Tabelle 4-9: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline | 68 |
| Tabelle 4-10: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline..... | 69 |
| Tabelle 4-11: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG | 71 |
| Tabelle 4-12: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-16113, Teil 2 | 84 |
| Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 93 |
| Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die teilweise nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 93 |
| Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 98 |
| Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 100 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 102 |
| Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-21: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen (Teil 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 105 |
| Tabelle 4-22: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation (Teil 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 106 |
| Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 111 |
| Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 112 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts OS..... | 115 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 116 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2), mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 117 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts PFS | 119 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 120 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 121 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts ORR | 123 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 123 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 124 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts DOR | 125 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 126 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt DOR für Patienten mit bestätigter CR oder PR aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 127 |
| Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 | 129 |
| Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 131 |
| Tabelle 4-39: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen und Einzelfragen) aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 132 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 133 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 143 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 153 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 163 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 174 |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13..... | 193 |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 195 |
| Tabelle 4-47: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-LC13-Erhebung aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 196 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 197 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 208 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 219 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 230 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Baseline der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 242 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 | 263 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 265 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-55: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen) aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 266 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 267 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 274 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 281 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 288 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 295 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen | 308 |
| Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 309 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 310 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 315 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 321 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)..... | 330 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 331 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 333 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)..... | 334 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 335 |
| Tabelle 4-71: Anzahl der Patienten mit UE nach maximalem Schweregrad aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) | 339 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) | 341 |
| Tabelle 4-73: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale | 342 |
| Tabelle 4-74: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale | 343 |
| Tabelle 4-75: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale | 346 |
| Tabelle 4-76: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale | 349 |
| Tabelle 4-77: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale | 352 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113; Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 355 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113; Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 361 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 364 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 369 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 372 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 375 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 378 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 383 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 386 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 389 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 392 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 395 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .. | 400 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 403 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .. | 406 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 409 |
| Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 414 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 420 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 423 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 426 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 429 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 432 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 442 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .. | 445 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 451 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) | 454 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 457 |
| Tabelle 4-105: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-16113 | 460 |
| Tabelle 4-106: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich | 462 |
| Tabelle 4-107: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich.. | 463 |
| Tabelle 4-108: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die teilweise nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 463 |
| Tabelle 4-109: In der systematischen Literaturrecherche identifizierte Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich | 466 |
| Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich | 468 |
| Tabelle 4-111: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich..... | 470 |
| Tabelle 4-112: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich | 473 |
| Tabelle 4-113: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression ≥ 50 %)..... | 479 |
| Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression 1 - 49 %) | 484 |
| Tabelle 4-115: Charakterisierung der Interventionen – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression ≥ 50 %)..... | 488 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-116: Charakterisierung der Interventionen – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression 1 - 49 %) | 490 |
| Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression \geq 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche | 496 |
| Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche | 498 |
| Tabelle 4-119: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche | 499 |
| Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche | 501 |
| Tabelle 4-121: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche | 514 |
| Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 516 |
| Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 517 |
| Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche .. | 518 |
| Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche | 520 |
| Tabelle 4-126: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 521 |
| Tabelle 4-127: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie | 522 |
| Tabelle 4-128: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche | 523 |
| Tabelle 4-129: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 524 |
| Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche .. | 525 |
| Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche | 526 |
| Tabelle 4-132: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 527 |
| Tabelle 4-133: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie | 527 |
| Tabelle 4-134: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche | 528 |
| Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden | 529 |
| Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche .. | 530 |
| Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche | 531 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-138: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 532 |
| Tabelle 4-139: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab/CTx..... | 533 |
| Tabelle 4-140: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 534 |
| Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 535 |
| Tabelle 4-142: Operationalisierung des Endpunkts aus RCT für indirekte Vergleiche | 536 |
| Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche..... | 537 |
| Tabelle 4-144: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 538 |
| Tabelle 4-145: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab/CTx..... | 538 |
| Tabelle 4-146: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 539 |
| Tabelle 4-147: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien..... | 543 |
| Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 544 |
| Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 544 |
| Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 545 |
| Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen... | 547 |
| Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 547 |
| Tabelle 4-153: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab-Monotherapie auf Endpunktebene | 558 |
| Tabelle 4-154: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx auf Endpunktebene..... | 559 |
| Tabelle 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 565 |
| Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-16113 (Teil 2) | 719 |
| Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2 | 734 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die ZVT..... | 95 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC | 97 |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 118 |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 122 |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 128 |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 135 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 136 |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 137 |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 138 |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 139 |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 140 |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 141 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 142 |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 143 |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 145 |
| Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 146 |
| Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 147 |
| Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 148 |
| Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 149 |
| Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 150 |
| Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 151 |
| Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 152 |
| Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 153 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 155 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 156 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 157 |
| Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 158 |
| Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 159 |
| Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 160 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 161 |
| Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 162 |
| Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 163 |
| Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 165 |
| Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 166 |
| Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 167 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 168 |
| Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 169 |
| Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 170 |
| Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 171 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 172 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 173 |
| Abbildung 4-42: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 184 |
| Abbildung 4-43: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 185 |
| Abbildung 4-44: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 186 |
| Abbildung 4-45: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 187 |
| Abbildung 4-46: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 188 |
| Abbildung 4-47: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 189 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-48: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 190 |
| Abbildung 4-49: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 191 |
| Abbildung 4-50: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 192 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 199 |
| Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 200 |
| Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 201 |
| Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 202 |
| Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 203 |
| Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 204 |
| Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 205 |
| Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 206 |
| Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT | |

| | |
|--|-----|
| (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 207 |
| Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 208 |
| Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC- 16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 210 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 211 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 212 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 213 |
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 214 |
| Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 215 |
| Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 216 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 217 |
| Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 218 |
| Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie | |

| | |
|--|-----|
| R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 219 |
| Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 221 |
| Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 222 |
| Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 223 |
| Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 224 |
| Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 225 |
| Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 226 |
| Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 227 |
| Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 228 |
| Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 229 |
| Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 230 |
| Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810- | |

| | |
|---|-----|
| ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 232 |
| Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 233 |
| Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 234 |
| Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 235 |
| Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 236 |
| Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 237 |
| Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 238 |
| Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 239 |
| Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 240 |
| Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 241 |
| Abbildung 4-91: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 253 |
| Abbildung 4-92: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 254 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-93: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 255 |
| Abbildung 4-94: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 256 |
| Abbildung 4-95: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 257 |
| Abbildung 4-96: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 258 |
| Abbildung 4-97: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 259 |
| Abbildung 4-98: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 260 |
| Abbildung 4-99: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 261 |
| Abbildung 4-100: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 262 |
| Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 268 |
| Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 269 |
| Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 270 |
| Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 271 |
| Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie | |

| | |
|---|-----|
| R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 272 |
| Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 273 |
| Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 275 |
| Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 276 |
| Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 277 |
| Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 278 |
| Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 279 |
| Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 280 |
| Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 282 |
| Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 283 |
| Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 284 |
| Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie | |

| | |
|---|-----|
| R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 285 |
| Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 286 |
| Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 287 |
| Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 289 |
| Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 290 |
| Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 291 |
| Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 292 |
| Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 293 |
| Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 294 |
| Abbildung 4-125: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 302 |
| Abbildung 4-126: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 303 |
| Abbildung 4-127: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 304 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-128: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 305 |
| Abbildung 4-129: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 306 |
| Abbildung 4-130: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 307 |
| Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 311 |
| Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 312 |
| Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 313 |
| Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 314 |
| Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Endokrine Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 317 |
| Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 318 |
| Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 319 |
| Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 320 |
| Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Übelkeit“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 327 |
| Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Gewichtszunahme“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 202 | 328 |
| Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Schlaflosigkeit“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 329 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 332 |
| Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Immunvermittelte UE \geq Grad 3“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 336 |
| Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Infusionsbezogene Reaktionen \geq Grad 2“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 337 |
| Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Allergische Reaktionen \geq Grad 2“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 338 |
| Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 357 |
| Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 358 |
| Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 359 |
| Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 360 |
| Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 362 |
| Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022..... | 363 |
| Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 365 |
| Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 366 |
| Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 367 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 368 |
| Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 370 |
| Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 371 |
| Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): 1 - 49“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 373 |
| Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): ≥ 50 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 374 |
| Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 376 |
| Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 377 |
| Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 379 |
| Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 380 |
| Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Tumorstadium zu Screening: Lokal fortgeschritten“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 381 |
| Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Tumorstadium zu Screening: Metastasiert“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 382 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 384 |
| Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 385 |
| Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 387 |
| Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 388 |
| Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 390 |
| Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 391 |
| Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 393 |
| Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 394 |
| Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 396 |
| Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 397 |
| Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Carboplatin“, aus | |

| | |
|--|-----|
| RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 398 |
| Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 399 |
| Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC- 16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 401 |
| Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 402 |
| Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 404 |
| Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 405 |
| Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 407 |
| Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810- ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 408 |
| Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 410 |
| Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 411 |
| Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, | |

| | |
|--|-----|
| Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 412 |
| Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 413 |
| Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): 1 - 49“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 416 |
| Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): ≥ 50 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 417 |
| Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 418 |
| Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 419 |
| Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 421 |
| Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 422 |
| Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 424 |
| Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 425 |
| Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 427 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 428 |
| Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „periphere Neuropathie“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 430 |
| Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „periphere Neuropathie“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 431 |
| Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 434 |
| Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 435 |
| Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 436 |
| Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 437 |
| Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 438 |
| Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 439 |
| Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 440 |
| Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, | |

| | |
|---|-----|
| Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 441 |
| Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 443 |
| Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 444 |
| Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 447 |
| Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 448 |
| Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 449 |
| Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 450 |
| Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 452 |
| Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 453 |
| Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 455 |
| Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 456 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022.. | 458 |
| Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022 | 459 |
| Abbildung 4-220: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC | 465 |
| Abbildung 4-221: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie bzw. Pembrolizumab-Kombinationstherapie für den adjustierten indirekten Vergleich | 467 |
| Abbildung 4-222: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin und Pembrolizumab-Monotherapie..... | 518 |
| Abbildung 4-223: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin und Pembrolizumab-Monotherapie..... | 524 |
| Abbildung 4-224: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin..... | 530 |
| Abbildung 4-225: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin | 535 |
| Abbildung 4-226: Flow Chart der Studie R2810-ONC-16113 | 732 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AD | Absolute Differenz |
| ADA | Anti-drug-Antibodies |
| ALK | Anaplastische Lymphom-Kinase (anaplastic lymphoma kinase) |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenverordnung |
| AM-RL | Arzneimittel-Richtlinie |
| ASaT | All Subjects as Treated |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | Fläche unter der Kurve (area under the curve) |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BMI | Body Mass Index |
| CD4 | Cluster of differentiation 4 |
| CHMP | Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| CI | Konfidenzintervall (confidence interval) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CR | Komplettes Ansprechen (complete response) |
| CSR | Klinischer Studienbericht (clinical study report) |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| CTLA4 | Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 |
| CTx | Platinbasierte Chemotherapie |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid) |
| DOR | Dauer des Ansprechens (duration of response) |
| ECOG-PS | Eastern Oncology Group-Performance Status |
| EG | Europäische Gemeinschaft |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EMBASE | Excerpta Medica dataBASE |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 |
| EORTC QLQ-LC13 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | European Union Clinical Trials Register |
| FAS | Full Analysis Set |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HCV Ab | Hepatitis-C Antikörper |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HR | Hazard Ratio |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life) |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IDMC | Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee) |
| IgG4 | Immunglobulin-G4-Antikörper |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| irAE | Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (immune-related adverse events) |
| IRC | Unabhängiges Review-Komitee (Independent Review Committee) |
| ITT | Intention to treat |
| i.v. | Intravenös |
| IWRS | Interaktives webbasiertes Dialogsystem (interactive web response system) |
| k.A. | Keine Angabe |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| KI | Konfidenzintervall |
| KN | KEYNOTE-Studien |
| laNSCLC | Lokal fortgeschrittenes NSCLC (locally advanced NSCLC) |
| LOCF | Last observation carried forward |
| LS mean | Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean) |
| LS-MWD | Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (least square-mean value difference) |
| Max | Maximum |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MID | Minimale bedeutsame Differenz (minimal important difference) |
| mNSCLC | Metastasiertes NSCLC (metastatic NSCLC) |
| Min | Minimum |
| min | Minute |
| MMRM | Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures) |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MSD | MSD SHARP & DOHMEGmbH |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |
| nab | Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound) |
| NCI | National Cancer Institute |
| NRI | Non-Responder-Imputation |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer) |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Objektive Ansprechrate (objective response rate) |
| OS | Gesamtüberleben (overall survival) |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction) |
| PD | Krankheitsprogression (progressive disease) |
| PD-1 | Programmed cell death protein-1 |
| PD-L1 | Programmed cell death ligand 1 |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| PD-L2 | Programmed cell death ligand 2 |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (progression-free survival) |
| PICO | Population, Intervention, Comparison, Outcome |
| PKA | Pharmakokinetische Analyse (Pharmacokinetic analysis) |
| p.o. | Oral (per os) |
| PR | Partielles Ansprechen (partial response) |
| PRO | Patientenberichtete Endpunkte (patient-reported outcomes) |
| PT | Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA |
| Q | Quartil |
| q3w | Alle drei Wochen (quaque 3 weeks) |
| QoL | Lebensqualität (quality of life) |
| RANKL | Receptor Activator of NF- κ B |
| RCT | Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) |
| RD | Risikodifferenz |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumours |
| RNA | Ribonukleinsäure (ribonucleic acid) |
| ROS1 | C-Ros Oncogene 1 |
| RR | Relatives Risiko |
| SAF | Safety Analysis Set |
| SAG | Scientific Advisory Group for Oncology |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Stabile Erkrankung (stable disease) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA |
| StD | Standardabweichung (standard deviation) |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegende/s UE |
| TPC | Treatment of Physician's Choice |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| TPS | Tumor Proportion Score |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschte/s Ereignis/se |
| ULN | Obere Normgrenze (Upper limit of normal) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| vs. | versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| ZVT; zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2023a).

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nach dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Datenquellen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG erfolgt anhand indirekter Vergleiche nach Bucher. Dazu werden für die Teilpopulation a der Teil 2 der pivotalen randomisierten, kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) der Phase III (R2810-ONC-16113) und zwei RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, beide Phase III), herangezogen. Für Teilpopulation b werden neben Teil 2 der Cemiplimab-Studie R2810-ONC-16113 die RCT mit der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407, beide Phase III) berücksichtigt. Details sind Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

Die Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zur Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG basieren auf den Ergebnissen der pivotalen klinischen Phase III-Studie R2810-ONC-16113.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen | A1 | Andere Patientenpopulation |
| Intervention | E2 | Cemiplimab (350 mg i.v., q3w) in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel und Carboplatin oder • Paclitaxel und Cisplatin oder • Pemetrexed und Carboplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) oder • Pemetrexed und Cisplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) | A2 | Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab, andere Wirkstoffe |
| Vergleichstherapie ^a | E3 | Teilpopulation a: PD-L1-Expression $\geq 50\%$: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab-Monotherapie oder • Cemiplimab-Monotherapie oder • Atezolizumab-Monotherapie oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie | A3 | Andere Dosierung und Formulierung der Wirkstoffe, andere Wirkstoffe |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|--------------|-------------------------|---|-------------------------|--|
| | | <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) <p>Teilpopulation b: PD-L1-Expression < 50 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie | | |
| Endpunkte | E4 | <p>Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | A4 | Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten |
| Studientyp | E5 | RCT | A5 | Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien |
| Studiendauer | E6 | Keine Einschränkung | A6 | --- |
| Sprache | E7 | Englisch oder Deutsch | A7 | Andere als Englisch oder Deutsch |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|--|-------------------------|--|-------------------------|---|
| Publikationstyp | E8 | Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen | A8 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster |
| Studienstatus | E9 | Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A9 | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| <p>a: Dosierung der Therapieoptionen gemäß deutscher Zulassung</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>locally advanced non-small cell lung cancer</i>); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>metastatic non-small cell lung cancer</i>); nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

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

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder mNSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen | A1 | Andere Patientenpopulation |
| Intervention | E2 | Cemiplimab (350 mg i.v., q3w) in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel und Carboplatin oder Paclitaxel und Cisplatin oder Pemetrexed und Carboplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) oder Pemetrexed und Cisplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) | A2 | Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab, andere Wirkstoffe |
| Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 | --- |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Endpunkte | E4 | Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | A4 | Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten |
| Studientyp | E5 | RCT | A5 | Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien |
| Studiendauer | E6 | Keine Einschränkung | A6 | --- |
| Sprache | E7 | Englisch oder Deutsch | A7 | Andere als Englisch oder Deutsch |
| Publikationstyp | E8 | Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen | A8 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster |
| Studienstatus | E9 | Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A9 | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>locally advanced non-small cell lung cancer</i>); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>metastatic non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab (als Mono- bzw. Kombinationstherapie) für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen | A1 | Andere Patientenpopulation |
| Intervention ^a | E2 | Teilpopulation a: PD-L1-Expression \geq 50 %: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab-Monotherapie Teilpopulation b: PD-L1-Expression < 50 %: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Pemetrexed (nicht-plattenepitheliale Histologie) • Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (plattenepitheliale Histologie) | A2 | Andere Dosierung oder Formulierung der Wirkstoffe, andere Wirkstoffe |
| Vergleichstherapie | E3 | CTx ^b : <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel und Cisplatin oder Carboplatin oder • Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin | A3 | Andere Wirkstoffe |
| Endpunkte | E4 | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | A4 | Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten |
| Studientyp | E5 | RCT | A5 | Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien |
| Studiendauer | E6 | Keine Einschränkung | A6 | --- |
| Sprache | E7 | Englisch oder Deutsch | A7 | Andere als Englisch oder Deutsch |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|--|-------------------------|--|-------------------------|---|
| Publikationstyp | E8 | Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen | A8 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster |
| Studienstatus | E9 | Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A9 | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| <p>a: Dosierung der Therapieoptionen gemäß deutscher Zulassung b: Einschränkung auf die Studienkomparatoren der im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab für den indirekten Vergleich identifizierten Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>locally advanced non-small cell lung cancer</i>); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>metastatic non-small cell lung cancer</i>); nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie R2810-ONC-16113, Teil 2. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in „Beleg“, „Hinweis“, „Anhaltspunkt“ oder „kein nachgewiesener Zusatznutzen“ gemäß den Angaben im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie HR [95 %-KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|--|--|--|--|---|
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (Teilpopulation a1 mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,34 [0,16; 0,70] | 0,79 [0,58; 1,09] | 0,43 [0,19; 0,94] | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 48 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 21 Patienten unter Placebo/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für die Meta-Analyse von KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 165 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 160 Patienten unter platinbasierter CTx ^{b,c} . | | | | |
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 042 (Teilpopulation a2 mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,71 [0,36; 1,40] | 0,60 [0,39; 0,94] | 1,18 [0,52; 2,66] | Kein Zusatznutzen |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie auf 35 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 21 Patienten unter Placebo/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie auf 57 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 63 Patienten unter platinbasierter CTx ^d . | | | | |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie HR [95 %KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|---|--|--|---|---|
| <p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.</p> <p>b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.</p> <p>c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.</p> <p>d: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score</p> | | | | |

Tabelle 4-5: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx auf Endpunktebene

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|---|--|---|--|---|
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 189 | | | | |
| (Teilpopulation b1 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,53 [0,29; 1,00] | 0,55 [0,34; 0,90] ^b | 0,97 [0,44; 2,14] | Kein Zusatznutzen |
| | | 0,66 [0,46; 0,96] ^c | 0,81 [0,39; 1,67] | |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 53 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 22 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 189 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 162 Patienten unter Pembrolizumab/CTx und 88 Patienten unter Placebo/CTx^d.</p> | | | | |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|--|--|---|---|---|
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 407 (Teilpopulation b2 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,48 [0,26; 0,87] | 0,57 [0,36; 0,90] ^e | 0,84 [0,39; 1,79] | Kein Zusatznutzen |
| | | 0,59 [0,42; 0,84] ^f | 0,81 [0,40; 1,62] | |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie auf 49 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 23 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 407 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie auf 157 Patienten unter Pembrolizumab/CTx und 153 Patienten unter Placebo/CTx^g.</p> <p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. b: Daten der Publikation von Gandhi et al. entnommen. c: Daten der Publikation von Rodríguez-Abreu entnommen. d: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 189 herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie berichten. e: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2018 entnommen. f: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2020 entnommen. g: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 407 herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie berichten.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1</p> | | | | |

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinsichtlich des primären Studienendpunktes Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) ein statistisch signifikanter Vorteil beträchtlichen Ausmaßes zugunsten von Cemiplimab in Kombination mit CTx. Für die weiteren Teilpopulationen ergab sich kein bewertungsrelevanter Vorteil für eine der Therapien. In den adjustierten indirekten Vergleichen für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer sowie plattenepithelialer Histologie zeigten sich numerische Vorteile hinsichtlich des Endpunkts OS. Lediglich im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und

plattenepithelialer Histologie zeigte sich kein Vorteil für Cemiplimab. Allerdings beruht dieser Vergleich auf den Teilpopulationen mit den wenigsten Patienten. Da OS unzweifelhaft der bedeutendste Endpunkt in onkologischen Studien ist und weitere Endpunkte nicht bewertbar waren, ergibt sich somit in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.

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.

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG im Vergleich zur ZVT nach dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Patientenpopulation

Cemiplimab ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2023a).

Intervention

Cemiplimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren des Signalweges des PD-1. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und auf diese Weise dessen Interaktion mit den Liganden 1 und 2 (PD-L1 und PD-L2) blockiert. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter CTx mittels intravenöser Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg alle drei Wochen (q3w) (Sanofi 2023a). Der Wirkmechanismus von Cemiplimab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Der im Beratungsgespräch mit dem G-BA definierten ZVT liegt die veraltete deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie zugrunde (AWMF 2018; G-BA 2021b). Mit der Veröffentlichung der neuen Version der Leitlinie entspricht die im Beratungsgespräch festgelegte ZVT von Cemiplimab nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (AWMF 2022). Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH leitet daher unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms die ZVT für das vorliegende Dossier neu ab.

ZVT im vorliegenden AWG von Cemiplimab in Kombination mit CTx sind demnach die folgenden Therapieoptionen:

Teilpopulation a: Für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie:

- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab (*nanoparticle albumin bound*)-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Teilpopulation b: Für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Der Nachweis des Nutzens von Cemiplimab in Kombination mit CTx im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis von Teil 2 der pivotalen, randomisierten, kontrollierten RCT der Phase III, R2810-ONC-16113. Details sind der Studienbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Die Wahl der Chemotherapie aus den Optionen für den CTx-Arm lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde für jeden Patienten vor der Randomisierung entschieden und dokumentiert. Die nachfolgenden Wirkstoffkombinationen kamen sowohl zusammen mit Cemiplimab im Untersuchungsarm als auch für sich allein im Vergleichsarm in Betracht:

- Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin
- Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin
- Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie)
- Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie)

Der Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für die Teilpopulation a mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ erfolgt auf Basis zweier indirekter Vergleiche gegenüber der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie. Aufgrund der Label-Einschränkung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) im Zulassungsprozess von Cemiplimab im vorliegenden AWG auf Patienten mit einer PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ der Tumorzellen (EMA 2023), werden für die Teilpopulation b Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % betrachtet. Hierzu werden zwei indirekte Vergleiche für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx herangezogen. Als Brückenkomparatoren für beide Populationen dienen Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin für Patienten mit plattenepithelialer Histologie sowie Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Endpunkte

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

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

Studientypen

Wie zuvor ausgeführt, erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG anhand indirekter Vergleiche nach Bucher. Dazu werden für die Teilpopulation a der Teil 2 der pivotalen RCT der Phase III (R2810-ONC-16113) und zwei RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, beide Phase III), herangezogen. Für Teilpopulation b werden neben Teil 2 der Cemiplimab-Studie R2810-ONC-16113 die RCT mit der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407, beide Phase III) berücksichtigt. Details sind Abschnitt 4.3.2.1.2.1 zu entnehmen.

Die Empfehlungen des CHMP zur Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG basieren auf den Ergebnissen der pivotalen klinischen Phase III-Studie R2810-ONC-16113 (EMA 2023).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

Die **Patientenpopulation** wird durch das zugelassene AWG definiert und umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (*locally advanced non-small cell lung cancer*, laNSCLC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder mit metastasiertem NSCLC (*metastatic non-small cell lung cancer*, mNSCLC), deren Tumore keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen (Sanofi 2023a). Es wurden Studien eingeschlossen, in denen das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit CTx (Paclitaxel oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin (Kombinationen mit Pemetrexed nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie)) im vorliegenden AWG in der zugelassenen Art der Anwendung (**Intervention**) als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg q3w geprüft wurde. Als zweckmäßige **Vergleichstherapie** wurden die im vorstehenden Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen betrachtet. Die Studiensuche nach direkt vergleichenden Studien des zu bewertenden Arzneimittels konzentrierte sich daher auf Cemiplimab in Kombination mit der in der Studie R2810-ONC-16113 eingesetzten platinbasierten CTx und die in Abschnitt 4.2.1 genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen. Für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche wurde die Vergleichstherapie nicht eingeschränkt. Bei der Suche nach RCT mit der ZVT für den indirekten Vergleich wurden die Therapieoptionen des Komparatorarms der identifizierten Studie des zu bewertenden Arzneimittels als Einschlusskriterium Vergleichstherapie gesetzt, da diese die möglichen Brückenkomparatoren für einen indirekten Vergleich darstellen. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der vier Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp, Publikationstyp** und **Sprache** wurden abgeschlossene oder laufende RCT eingeschlossen, zu denen Vollpublikationen, publizierte Zwischenergebnisse oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressberichten, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde nicht eingeschränkt, da sie zum einen von der Zeitspanne des Überlebens und zum anderen vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | <p>Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • IaNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC <p>ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen</p> | A1 | Andere Patientenpopulation |
| Intervention | E2 | <p>Cemiplimab (350 mg i.v., q3w) in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel und Carboplatin oder • Paclitaxel und Cisplatin oder • Pemetrexed und Carboplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) oder • Pemetrexed und Cisplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) | A2 | Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab, andere Wirkstoffe |
| Vergleichstherapie ^a | E3 | <p>Teilpopulation a: PD-L1-Expression ≥ 50 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab-Monotherapie oder • Cemiplimab-Monotherapie oder • Atezolizumab-Monotherapie oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie oder | A3 | Andere Dosierung und Formulierung der Wirkstoffe, andere Wirkstoffe |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | Ausschlusskriterien (A) |
|--------------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) <p>Teilpopulation b: PD-L1-Expression < 50 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie | |
| Endpunkte | E4 Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | A4 Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten |
| Studientyp | E5 RCT | A5 Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien |
| Studiendauer | E6 Keine Einschränkung | A6 --- |
| Sprache | E7 Englisch oder Deutsch | A7 Andere als Englisch oder Deutsch |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|--|-------------------------|--|-------------------------|---|
| Publikationstyp | E8 | Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen | A8 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster |
| Studienstatus | E9 | Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A9 | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| <p>a: Dosierung der Therapieoptionen gemäß deutscher Zulassung</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>locally advanced non-small cell lung cancer</i>); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>metastatic non-small cell lung cancer</i>); nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

Tabelle 4-7: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder mNSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen | A1 | Andere Patientenpopulation |
| Intervention | E2 | Cemiplimab (350 mg i.v., q3w) in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel und Carboplatin oder Paclitaxel und Cisplatin oder Pemetrexed und Carboplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) oder Pemetrexed und Cisplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie) | A2 | Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab, andere Wirkstoffe |
| Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 | --- |

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Endpunkte | E4 | Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | A4 | Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten |
| Studientyp | E5 | RCT | A5 | Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien |
| Studiendauer | E6 | Keine Einschränkung | A6 | --- |
| Sprache | E7 | Englisch oder Deutsch | A7 | Andere als Englisch oder Deutsch |
| Publikationstyp | E8 | Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen | A8 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Konferenz-Abstracts oder Poster |
| Studienstatus | E9 | Studien, für die Ergebnisse vorliegen | A9 | Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen |
| ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>locally advanced non-small cell lung cancer</i>); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>metastatic non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ROS1: C-Ros Oncogene 1; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |

Tabelle 4-8: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT Pembrolizumab (als Mono- bzw. Kombinationstherapie) für den indirekten Vergleich mit Brückenkomparator CTx

| Kategorie | Einschlusskriterien (E) | | Ausschlusskriterien (A) | |
|---------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • laNSCLC (nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie) oder • mNSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen | A1 | Andere Patientenpopulation |
| Intervention ^a | E2 | Teilpopulation a: PD-L1-Expression $\geq 50\%$: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab-Monotherapie Teilpopulation b: PD-L1-Expression $< 50\%$: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Pemetrexed (nicht-plattenepitheliale Histologie) • Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (plattenepitheliale Histologie) | A2 | Andere Dosierung oder Formulierung der Wirkstoffe, andere Wirkstoffe |
| Vergleichstherapie | E3 | CTx ^b : <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel und Cisplatin oder Carboplatin oder • Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin | A3 | Andere Wirkstoffe |
| Endpunkte | E4 | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen | A4 | Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten |
| Studientyp | E5 | RCT | A5 | Andere Studien als RCT, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien |
| Studiendauer | E6 | Keine Einschränkung | A6 | --- |
| Sprache | E7 | Englisch oder Deutsch | A7 | Andere als Englisch oder Deutsch |

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

a: Dosierung der Therapieoptionen gemäß deutscher Zulassung
b: Einschränkung auf die Studienkomparatoren der im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab für den indirekten Vergleich identifizierten Zulassungsstudie R2810-ONC-16113
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (*anaplastic lymphoma kinase*); EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); i.v.: intravenös; laNSCLC: Lokal fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*locally advanced non-small cell lung cancer*); mNSCLC: Metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*metastatic non-small cell lung cancer*); nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (*nanoparticle albumin bound*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG wurde am 15. Februar 2023 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der ZVT der in Abschnitt 4.2.1 genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen fand am 15. Februar 2023 ebenfalls in den vorstehend genannten Datenbanken statt. Die Suchstrategie folgte der gleichen Prozedur wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG. Die Suche wurde auf Studien mit der ZVT Pembrolizumab (Mono- bzw. Kombinationstherapien) als Intervention beschränkt. Im Falle, dass mit diesen ZVT keine geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert worden wären, wäre eine erneute Suche mit weiteren ZVT-Optionen als Intervention durchgeführt worden.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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 Studienregisterrecherche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche nach RCT mit Cemiplimab in Kombination mit CTx im vorliegenden AWG sowie mit Pembrolizumab (Mono- bzw. Kombinationstherapien) als Teil der als ZVT in Abschnitt 4.2.1 genannten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, wurde am 15. Februar 2023 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

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

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

Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.1.1.2 sowie Anhang 4-D abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit Cemiplimab in Kombination mit CTx im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT wurde am 15. Februar 2023 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach

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

Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie R2810-ONC-16113, Teil 2. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in „Beleg“, „Hinweis“, „Anhaltspunkt“

oder „kein nachgewiesener Zusatznutzen“ gemäß den Angaben im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2022).

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.

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.2 beschriebenen RCT R2810-ONC-16113, Teil 2 wurden anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Studienziele und -design, Patientenpopulation, Interventionen und Zielkriterien sind in den Items 2b bis 6, Fallzahlbestimmung, Randomisierung, Verblindung und statistische Methoden in den Items 7 bis 12 und Patientenfluss, inklusive Flow-Chart, ferner Informationen zu Aufnahme und Behandlungsdauer der Patienten sowie zum Studienende in den Items 13 bis 14b abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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.

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 Analysepopulation umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinientherapie mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen. Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 geben einen Überblick über die in der Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, erfassten Patientencharakteristika zu Baseline.

Tabelle 4-9: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

| Kategorie | Ausprägung |
|---|--|
| Alter (Jahre) | <ul style="list-style-type: none"> • N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3 |
| Altersgruppe (Jahre), n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • < 65 • ≥ 65 |
| Geschlecht, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich |
| Abstammung, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Nicht-weiß / asiatisch |
| Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Nicht hispanisch noch lateinamerikanisch • Nicht berichtet |
| Geografische Region, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Europa • Asien |
| Körpergewicht (kg) | <ul style="list-style-type: none"> • N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3 |

| Kategorie | Ausprägung |
|---|---|
| Körpergröße (cm) | <ul style="list-style-type: none"> • N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3 |
| BMI (kg/m ²) | <ul style="list-style-type: none"> • N • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3 |
| ECOG-PS, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • Fehlend |
| Raucher-Status, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Aktive/r Raucher/in • Ehemalige/r Raucher/in • Nie-Raucher/in |
| BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) | |

Tabelle 4-10: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline

| Kategorie | Ausprägung |
|------------------------------------|---|
| Histologie / Zytologie, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Plattenepithelkarzinom • Nicht-Plattenepithel <ul style="list-style-type: none"> ○ Adenokarzinom ○ Großzelliges Karzinom ○ Nicht weiter spezifiziert |
| Lokalisation der Metastasen, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Lunge • Leber • Knochen • Nebennieren • Gehirn • Intrathorakale Lymphknoten • Andere Lymphknoten |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | |
| Lokal fortgeschritten | <ul style="list-style-type: none"> • IIIB • IIIC |
| Metastasiert | <ul style="list-style-type: none"> • IV |
| PD-L1-Expression, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • < 1 % • 1 - 49 % • ≥ 50 % |

| Kategorie | Ausprägung |
|--|--|
| T-Stadium bei Screening, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • TX • T0 • T1 • T1a • T1b • T1c • T2 • T2a • T2b • T3 • T4 • Fehlend |
| N-Stadium bei Screening, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • NX • N0 • N1 • N2 • N3 • Fehlend |
| M-Stadium bei Screening, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • M0 • M1 • M1a • M1b • M1c • M1 nicht spezifiziert • Fehlend |
| Vorherige Krebstherapie (systemische Therapie, Operation ^a oder Strahlentherapie) | n (%) |
| Vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%) | <ul style="list-style-type: none"> • Therapiesetting <ul style="list-style-type: none"> ○ Adjuvant ○ Andere • Therapieregime <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin ○ Etoposid ○ Gemcitabin ○ Vinorelbin |
| Vorherige tumorbedingte Operationen ^a | n (%) |
| Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie | n (%) |
| Zeit zwischen initialer Diagnose und Randomisierung (Monate) ^a | <ul style="list-style-type: none"> • n • MW (StD) • Median (Min : Max) • Q1 : Q3 |
| <p>a: ohne diagnostische Verfahren.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> | |

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJV 2019). Als patientenrelevant erachten G-BA und IQWiG übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2023; IQWiG 2022). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt (IQWiG 2022).

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-11 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-11: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG

| Studienendpunkt | Mortalität | Morbidität | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Nebenwirkungen |
|---|------------|------------|------------------------------------|----------------|
| OS | ■ | | | |
| PFS | | ■ | | |
| ORR (CR+PR) | | ■ | | |
| DOR | | ■ | | |
| EORTC QLQ-C30, Symptomatik | | ■ | | |
| EORTC QLQ-LC13 | | ■ | | |
| EORTC QLQ-C30, Funktion / globaler Gesundheitsstatus / QoL | | | ■ | |
| Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • SUE • Schwere UE^a • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse | | | | ■ |

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben (*overall survival, OS*)

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

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

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird das OS vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache abgebildet. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten. Der Behandlungseffekt (Hazard Ratio (HR) und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall (KI)) wurde durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %) anhand eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (*interactive web response system, IWRS*), geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianem OS wurde die geschätzte Überlebensrate zu festgelegten Zeitpunkten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Regeneron 2021d, 2023b).

Validität

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

Morbidität

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

Patientenrelevanz

Ein Krankheitsprogress geht üblicherweise mit dem Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen sowie dem nachfolgenden Einsatz weiterer Behandlungslinien, sofern verfügbar, einher. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse ist damit aus Sicht der Scientific Advisory Group for Oncology (SAG) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen (EMA 2012a). Auch das CHMP bewertet in der Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man eine Verlängerung des PFS als eigenständiges, relevantes Kriterium des Patientennutzens, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (EMA 2017). Diese

Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die das PFS auch ohne aussagekräftige Daten zum OS als klinisch relevanten integrativen Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann 2013).

Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt (EMA 2016). Dies spiegelt sich im Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wider. Ein längeres PFS, und damit ein längerer stabiler Krankheitsstatus, ist für den Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert (Cella 2005; Müller 2014). Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße beschrieben (BMJV 2019; G-BA 2023; IQWiG 2022).

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

Operationalisierung

Entsprechend den EMA-Leitlinien wurde das PFS definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Tumorprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache - je nachdem, welches Ereignis früher eintrat (EMA 2012b). In der Studie R2810-ONC-16113 wurden folgende Zensierungsregeln angewandt:

- Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod im Studienverlauf wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert.
- Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor oder zu Beginn der Folgetherapie zensiert.
- Patienten, die ihre Einwilligung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation widerriefen und für die somit keine Tumorbeurteilung nach Baseline vorlag, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
- Patienten ohne auswertbare Tumorbeurteilung nach Randomisierung und ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*, IRC) auf Basis bildgebender Verfahren, vorzugsweise Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), anhand der aktuellen Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien (Eisenhauer 2009). Diese sind als anerkannter Standard sowohl in der Bestimmung der Verringerung der Tumorlast als auch der Zeit bis zur Krankheitsprogression etabliert (EMA 2017). Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-

Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %) anhand IWRS, geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianer PFS-Dauer wurde die geschätzte Progressionsfreiheit zu festgelegten Zeitpunkten nach 6, 12, 18, und 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt (Regeneron 2021d, 2023b).

Validität

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

Objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR)

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Die ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit bestätigter CR oder PR als bestem Gesamtansprechen. CR oder PR waren durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen zu bestätigen. Das beste Gesamtansprechen wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache - je nachdem, welches Ereignis früher eintrat - erfasst. Ein verblindetes IRC nahm die Bewertung des Endpunkts auf Basis bildgebender Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien vor, die von der EMA als internationaler Standard zur Dokumentation der ORR empfohlen werden (EMA 2017). Die ORR mit dem zugehörigen exakten Clopper-Pearson 95 %-KI wird für jeden Behandlungsarm dargestellt. Odds-Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), anhand IWRS berechnet (Regeneron 2021d, 2023b).

Validität

Die Ergebnisse der ORR wurden für die mittels bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien erfassten Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter von einem verblindeten IRC bewertet. Damit wird den Empfehlungen der EMA gefolgt, die eine externe

unabhängige Evaluierung der Tumorantwort favorisiert (EMA 2017), und der Endpunkt ORR kann als valide eingestuft werden.

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

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (anhand der RECIST 1.1-Kriterien) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Für Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache im Studienverlauf galten dieselben Zensierungsregeln wie für das PFS. Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %) anhand IWRS, geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben medianer DOR wurde die geschätzte Ansprechdauer über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Zusätzlich wurde die beobachtete DOR in Monaten mit Minimum und Maximum sowie der Anteil der Patienten mit einer DOR von < 6 bis ≥ 24 Monaten erfasst (Regeneron 2021d, 2023b).

Validität

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

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

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Entsprechend der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA ist die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (BMJV 2019; G-BA 2023). Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-16113 verwendete Fragebogen, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) stellt ein Messinstrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten dar. Patientenberichtete Endpunkte (*patient-reported outcomes, PRO*) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihre Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider. Der EORTC QLQ-C30 erfüllt die Anforderungen an eine verlässliche und valide Erfassung von PRO bei Krebspatienten (EMA 2016).

Operationalisierung

Die aktuelle Version 3.0 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens beinhaltet insgesamt 30 Fragen, unterteilt in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine Skala zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität sowie sechs Einzelfragen zu häufig auftretenden Symptomen bei Krebspatienten (Aaronson 1993). Die folgenden Dimensionen werden abgebildet:

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

4. Obstipation (Frage 16)
5. Diarrhoe (Frage 17)
6. Finanzielle Probleme (Frage 28)

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

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen, anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus sowie einmal in der Nachbeobachtungsphase.

Die Analyse erfolgte auf Basis des Full Analysis Set (FAS), das alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss. Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*, MID) für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar. Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 %- 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur ersten und dauerhaften Verbesserung bzw. ersten und dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Fehlende Werte wurden für erste Verbesserung und erste Verschlechterung mittels Non-Responder-Imputation (NRI), für dauerhafte Verbesserung und dauerhafte Verschlechterung mittels *last observation carried forward* (LOCF) imputiert.

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*, MMRM) analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Das MMRM enthält feste Effekte von Behandlung, Studienvisite, Ausgangswert, geografischer Region, Histologie, Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisite sowie Interaktion zwischen Ausgangswert und Studienvisite und generiert mittlere Schätzungen der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS), Standardfehler, 95 %-KI, die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g und p-Werte für die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Es wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels (LOCF) imputiert. Die jeweiligen Operationalisierungen werden zusammen mit den Ergebnissen in Abschnitt 4.3 detailliert dargestellt.

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

Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes PRO-Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten. Er wurde in mehr als 100 Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung) und validiert, darunter auch in Deutsch (Wagner 2002). Auch der G-BA berücksichtigt den EORTC QLQ-C30-Fragebogen regelhaft in seinen Nutzen-bewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens, beispielsweise bei Pembrolizumab (Anwendungsgebiet NSCLC, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) oder Brigatinib (Anwendungsgebiet NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten) (G-BA 2019a, 2020).

EORTC QLQ-LC13

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

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

- Husten (1 Frage)
- Hämoptoe (1 Frage)
- Dyspnoe (3 Fragen)
- Behandlungsbedingte Symptome (je 1 Frage)
 - Mundschmerzen
 - Dysphagie
 - periphere Neuropathie
 - Alopezie
- Schmerzen (je 1 Frage)
 - Brust
 - Arm/Schulter

- Andere
- Schmerzmitteleinnahme und Wirkung (1 Frage)

Wie beim Kernfragebogen werden die einzelnen Fragen mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Die letzte Frage bietet bezüglich der Schmerzmitteleinnahme zunächst die Antwortmöglichkeiten „ja“ oder „nein“. Falls zutreffend, wird die Wirkung ebenfalls mit einem der vier Punktwerte beurteilt. Die letzte Frage zu „Schmerzmitteleinnahme und Wirkung“ wurde in der Studie R2810-ONC-16113 von keinem Patienten beantwortet. Daher beschränken sich die Auswertungen des EORTC QLQ-LC13 im Rahmen dieses Dossiers auf die übrigen 12 Fragen. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem schlechteren Patientenempfinden (Bergman 1994).

Die Analysen erfolgten in derselben Weise wie vorstehend für den EORTC QLQ-C30-Kernfragebogen beschrieben.

Validität

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

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

Patientenrelevanz

UE als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (BMJV 2019; G-BA 2023; IQWiG 2022).

Operationalisierung

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE \geq Grad 3)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse:
 - Immunvermittelte UE (*immune-related adverse events*, irAE) \geq Grad 3
 - Infusionsbezogene Reaktionen \geq Grad 2
 - Allergische / Hypersensitivitätsreaktionen \geq Grad 2

- irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor

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

Zur Kodierung der UE wurde die Version 23.1 des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) zum bevorzugten Begriff (*preferred term*, PT) (ICH 2023).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte fand auf Basis des Safety Analysis Set (SAF) statt. Das SAF umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der genaue Wortlaut der UE sowie SOC und PT wurden deskriptiv zusammengefasst.

Für die Time-to-Event-Analysen, d.h. für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression auf Basis eines unstratifizierten Proportional-Hazard-Modells (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des unstratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, geschätzt.

Validität

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) zur Verfügung, das im Hinblick auf die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen verblindet war und die Erfassung der UE durch die Prüffärzte zwecks Objektivierung kontrollierte (Regeneron 2021a). Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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.

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.

Die Methodik zur Durchführung der Meta-Analyse für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 wurde im Dossier für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ (Vorgangsnummer: 2019-04-01-D-447) genau beschrieben.

Im vorliegenden Dossier wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse so herangezogen, wie sie im vorstehend aufgeführten Dossier dargestellt wurden. Es wurden keine weiteren Anpassungen hinsichtlich der Methodik und der Durchführung der Meta-Analysen vorgenommen.

Weitere Meta-Analysen sind im vorliegenden Dossier nicht notwendig, sodass eine weitere Beschreibung und Begründung der für die Meta-Analysen eingesetzten Methodik nicht erforderlich ist.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Explorative Subgruppenanalysen waren im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie R2810-ONC-16113 für folgende Faktoren, mit Ausnahme von „Wahl der Chemotherapie“, a priori geplant (Tabelle 4-12):

Tabelle 4-12: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-16113, Teil 2

| Subgruppenmerkmal | Ausprägung |
|---|--|
| Altersgruppe (Jahre) | <ul style="list-style-type: none"> • < 65 • ≥ 65 |
| Geschlecht | <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich |
| Abstammung | <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Nicht-weiß |
| Histologie | <ul style="list-style-type: none"> • Plattenepithel • Nicht-Plattenepithel |
| PD-L1-Expression (%) | <ul style="list-style-type: none"> • 1 - 49 • ≥ 50 |
| ECOG-PS | <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 |
| Geografische Region | <ul style="list-style-type: none"> • Europa • Asien |
| Hirnmastasen zu Baseline | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein |
| Tumorstadium zu Screening | <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten • Metastasiert |
| Raucherstatus | <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Raucher • Nichtraucher^a |
| <p>a: Einschließlich Nie-Raucher, definiert als Patienten, die in ihrem Leben weniger als 100 Zigaretten rauchten. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1 Quelle: Regeneron 2021e</p> | |

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alter

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

PD-L1-Expression

Die definierten Trennpunkte orientieren sich an den zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Krebsimmuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren gebräuchlichen Bereichen.

Die im Dossier dargestellten Trennpunkte für „Alter“ und „PD-L1-Expression“ wurden gemäß SAP der Studie R2810-ONC-16113 a priori festgelegt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen wurde das subgruppenbildende Merkmal „Wahl der Chemotherapie“ mit den Subgruppenausprägungen „Paclitaxel + Carboplatin“, „Paclitaxel + Cisplatin“, „Pemetrexed + Carboplatin“ und „Pemetrexed + Cisplatin“ abweichend vom SAP hinzugenommen.

Alle Subgruppenanalysen für die im Rahmen des Dossiers zum Datenschnitt 14. Juni 2022 betrachteten Endpunkte zu Mortalität (OS), Morbidität (PFS, Krankheitssymptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) gesundheitsbezogener Lebensqualität (Körperfunktionen gemäß EORTC QLQ-C30) sowie Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2) erfolgten post-hoc. Die SOC und PT wurden für die Subgruppenanalysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (UE gesamt, SUE und schwere UE) nicht auf Interaktionen überprüft, da in der Studie R2810-ONC-16113 die Nebenwirkungen gemäß Studienprotokoll rein deskriptiv betrachtet werden und die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-16113 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

Für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte wurden Subgruppenanalysen für alle in Tabelle 4-12 dargestellten Merkmale durchgeführt.

Bei den patientenrelevanten Sicherheitsendpunkten wurde in Abweichung zu den Wirksamkeitsendpunkten auf Subgruppenanalysen zu den Merkmalen „Abstammung“, „Histologie“ und „PD-L1-Status“ (jeweils gemäß Datenbank), „Hirnmetastasen zu Baseline“, „Tumorstadium zu Screening“ und „Raucherstatus“ verzichtet. Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten Faktoren „Geschlecht“, „Alter“, „Krankheitsschwere“ (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)) und „Region“ erfolgten Subgruppenanalysen somit für die Merkmale „Histologie“ und „PD-L1-Status“ und „Wahl der Chemotherapie“.

Die Subgruppenanalysen der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Wirksamkeitsendpunkte basierten auf den Daten des FAS. Für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wurden die Daten des SAF herangezogen.

Die Prüfung auf Effektmodifikation für die Time-to-Event-Analysen erfolgte anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells.

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

Die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe erfolgte für die Time-to-Event-Analysen über den Effektschätzer HR mit den zugehörigen 95 %-KI.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (IQWiG 2022). Bei einem p-Wert von 0,05, wie er für die Subgruppenanalysen angenommen wurde, würde dies zu einem falsch positiven Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen, in denen de facto keine Effektmodifikation vorliegt, führen. Aus diesem Grund und aufgrund des Umstands, dass die betrachtete Studie nicht für Subgruppenanalysen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind 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

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.

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}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

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.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden vier adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren nach Bucher verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für adjustierte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für eine Meta-Analyse für Cemiplimab/CTx im vorliegenden AWG.
- Vergleichbarkeit der Komparatorarme der Studien, auch hinsichtlich der verwendeten Wirkstoffe, damit ein Vergleich der Studien über einen gemeinsamen Brückenkomparator möglich ist.
- Ähnlichkeit der Studien bezüglich methodischer Aspekte.

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

Da nur eine Studie für Cemiplimab/CTx für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen und somit keine Metaanalyse durchgeführt werden kann, ist die Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht notwendig.

Als Brückenkomparator wurde für die vier adjustierten indirekten Vergleiche platinbasierte CTx gewählt, da im vorliegenden AWG nur für diesen Brückenkomparator Studien mit Cemiplimab/CTx sowie für die ZVT Pembrolizumab-Monotherapie bzw. Pembrolizumab/CTx in der jeweils relevanten Patientenpopulation vorliegen.

Die folgenden vier adjustierten indirekten Vergleiche wurden durchgeführt:

- Cemiplimab/CTx versus Pembrolizumab-Monotherapie für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie, mit dem Brückenkomparator Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- Cemiplimab/CTx versus Pembrolizumab-Monotherapie für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie, mit dem Brückenkomparator Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin
- Cemiplimab/CTx versus Pembrolizumab/CTx für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie, mit dem Brückenkomparator Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- Cemiplimab/CTx versus Pembrolizumab/CTx für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie, mit dem Brückenkomparator Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Die für die adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher verwendeten Effektschätzer für Cemiplimab/CTx und die ZVT Pembrolizumab-Monotherapie bzw. Pembrolizumab/CTx entsprachen den a priori geplanten primären Analysen.

Formal wurden die adjustierten indirekten Vergleiche wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes HR) zwischen Cemiplimab und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der ZVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Cemiplimab (A) vs. der ZVT (B) kann dann durch $\psi_{AB} = \psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $\text{Var}(\psi_{AB}) = \text{Var}(\psi_A) + \text{Var}(\psi_B)$, so dass ein $(1-\alpha)$ -Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$ -Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Cemiplimab/CTx und der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie bzw. Pembrolizumab/CTx für die jeweiligen Patientenpopulationen vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für den indirekten Vergleich wurde die Software R Version 4.2.2 verwendet.

Alle indirekten Vergleiche wurden für den Endpunkt OS als Time-to-Event-Analysen durchgeführt.

Weitere Endpunkte können in keiner der betrachteten Teilpopulationen, unabhängig von der Histologie der Patienten, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein offenes Studiendesign haben, werden alle Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit als potenziell hoch verzerrt betrachtet. Auf die verblindet durchgeführte Studie R2810-ONC-16113 trifft das nicht zu, sodass für die Cemiplimab-Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Endpunkte niedrig ist. Die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 sind verblindete RCT, sodass hier ein niedriges Verzerrungspotenzial besteht. Durch die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx sind jedoch die Daten für Pembrolizumab aus den jeweiligen Nutzenbewertungen nicht geeignet für den adjustierten indirekten Vergleich. Die in den Dossiers zu Pembrolizumab (Mono- bzw. Kombinationstherapie) angeführten Daten enthalten auch die Patienten mit PD-L1-Expression von $< 1\%$, und es konnten keine Subgruppenergebnisse für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % entnommen werden. Daher wurde für die adjustierten indirekten Vergleiche für die Teilpopulation b auf die Publikationen der Daten für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 zurückgegriffen, in welchen auch OS-Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % berichtet wurden. Daten für andere Endpunkte liegen für diese Subgruppe nicht vor, da diese im jeweiligen Studienprotokoll nicht festgelegt war. Darüber hinaus waren weder die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch zur Sicherheit und

Verträglichkeit in einer Form verfügbar, die den Anforderungen der Formatvorlage entspricht. Für die PRO-Endpunkte zur Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren keine Time-to-Event-Analysen. Auch die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit werden ausschließlich deskriptiv dargestellt.

Ebenso wurde auf einen indirekten Vergleich auf Ebene der Subgruppen verzichtet, da für Pembrolizumab keine patientenindividuellen Daten vorliegen und aus den Dossiers zu Pembrolizumab nur Informationen zu den Gruppeneinteilungen entnommen werden können, die für Pembrolizumab ausgewählt wurden und lediglich die Daten dargestellt werden, für die ein signifikanter Interaktionsterm vorliegt.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da keine Meta-Analyse für Cemiplimab durchgeführt wurde.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: 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 |
|--|-----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| R2810-ONC-16113 | ja | ja | laufend | Studienbeginn: 06. März 2018 (Teil 1) 31. Mai 2019 (Teil 2) Datenschnitte für Wirksamkeit und Sicherheit: 14. Juni 2021; 14. Juni 2022 Geplantes Studienende: 28. Juli 2023 | Cemiplimab i.v. 350 mg q3w Paclitaxel + Carboplatin oder Paclitaxel + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin oder Pemetrexed + Cisplatin |
| i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-13 ist der 15. Februar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die teilweise nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------------|---|
| R2810-ONC-16113 (Teil 1) | Ausschlussgrund 9 (Studienstatus) (siehe Tabelle 4-6) |

Bei der Studie R2810-ONC-16113 handelt es sich um eine zweiteilige, globale, randomisierte Phase III-Studie. Die Ergebnisse von Teil 2 sind Grundlage für den Zulassungsantrag bei der EMA für die Erweiterung des AWG von Cemiplimab bei NSCLC. Somit sind die Ergebnisse von Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im vorliegenden AWG relevant. Die primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte mit Datenschnitt 14. Juni 2021. Eine Post-hoc-Analyse zur Aktualisierung der primären Analyse fand mit Datenschnitt 14. Juni 2022 statt. Die EMA berücksichtigte die Daten der Post-hoc-Analyse für die Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG (EMA 2023). Aus diesem Grund werden im Rahmen des Nutzendossiers die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte zum Datenschnitt 14. Juni 2022 herangezogen. Die Daten von Teil 1 der Studie R2810-ONC-16113 wurden von der EMA aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns im Vergleich zu Teil 2 als irrelevant betrachtet (EMA 2023).

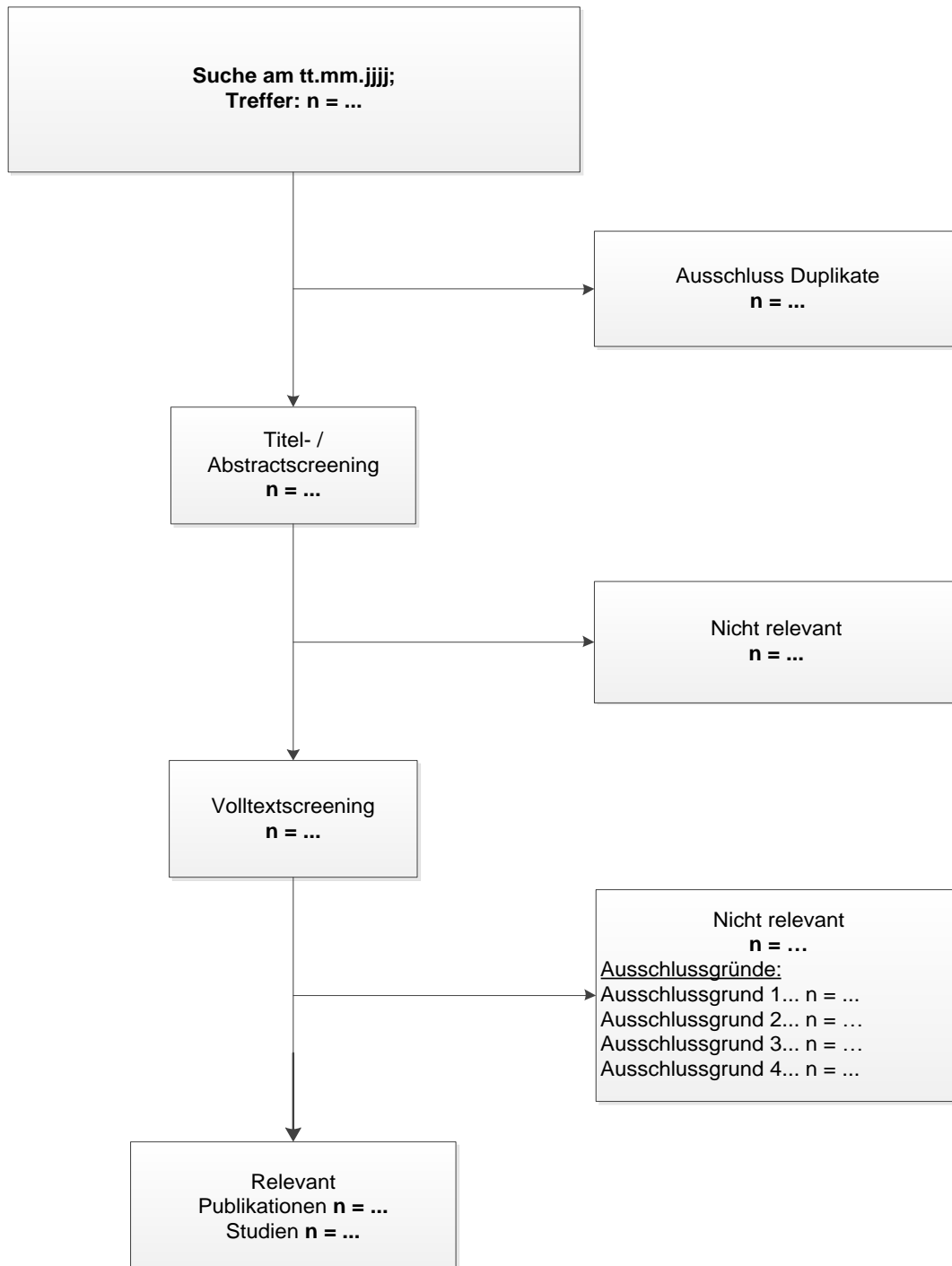
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden am 15. Februar 2023 zwei systematische bibliografische

Literaturrecherchen durchgeführt. Zunächst wurde die Suche und das Screening nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für einen direkten Vergleich gegen die ZVT durchgeführt (Tabelle 4-6). Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im AWG ergab 170 Treffer, darunter 42 Duplikate. Von den verbliebenen 128 Treffern wurden 127 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Der verbleibende Treffer wurde im Volltextscreening anhand des Ausschlussgrunds A2 ausgeschlossen und ist in Anhang 4-C (4-C1) gelistet. Das Flussdiagramm dieses Selektionsprozess für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die ZVT ist in Abbildung 4-1 angeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A (4-A1).

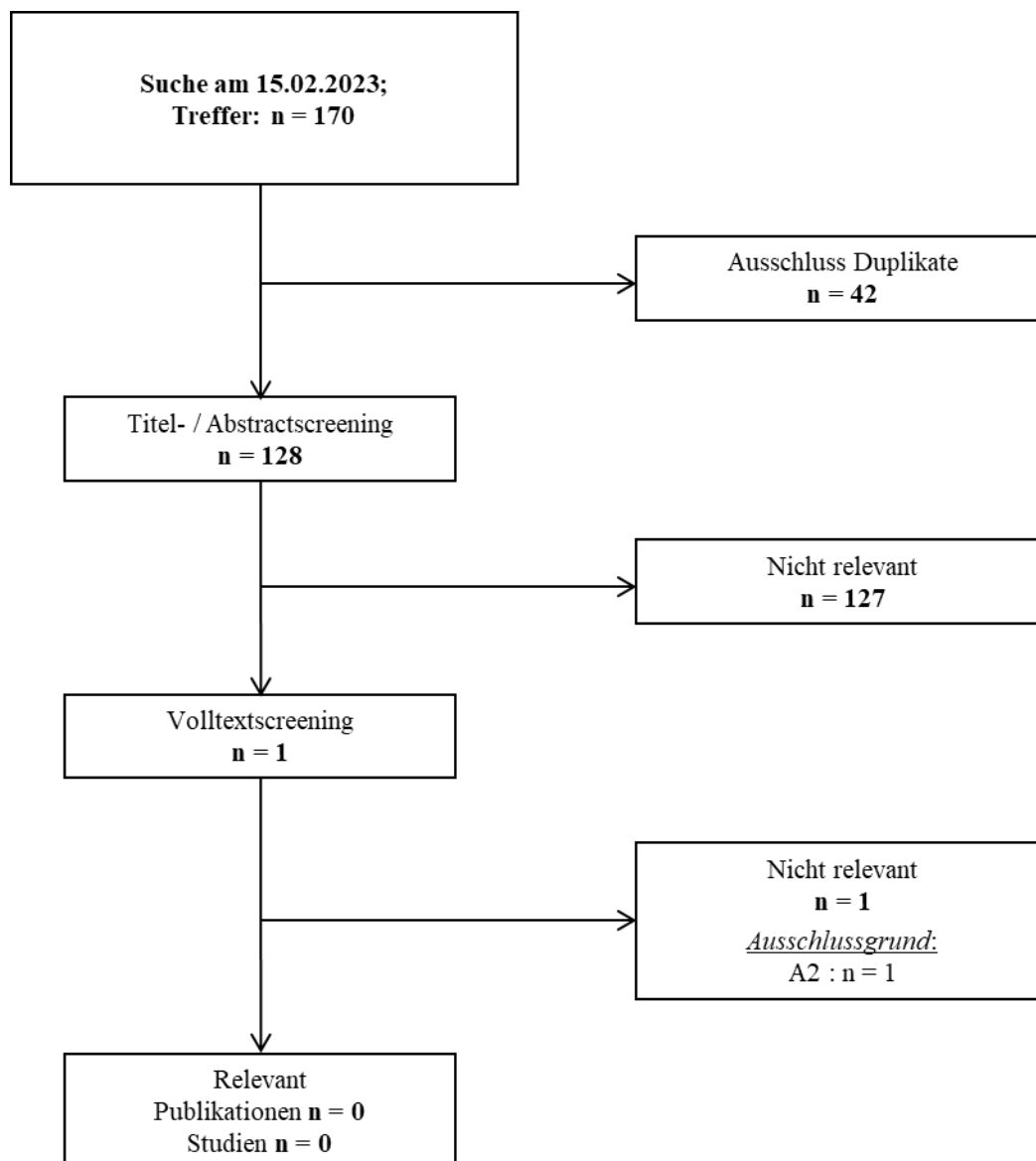


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen direkten Vergleich gegen die ZVT

Im nächsten Schritt wurde die Suche und das Screening nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Einschränkung der Vergleichstherapie durchgeführt (Tabelle 4-7). Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im AWG ergab 170 Treffer, darunter 42 Duplikate. Von den verbliebenen 128 Treffern wurden 125 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Von den verbleibenden 3 Treffern wurden zwei im Volltextscreening anhand des Ausschlussgrunds A2 ausgeschlossen, diese sind in Anhang 4-C (4-C2) gelistet. Somit wurde eine relevante Publikation identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Primärpublikation der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx (Gogishvili 2022). Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-2 aufgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A (4-A2).

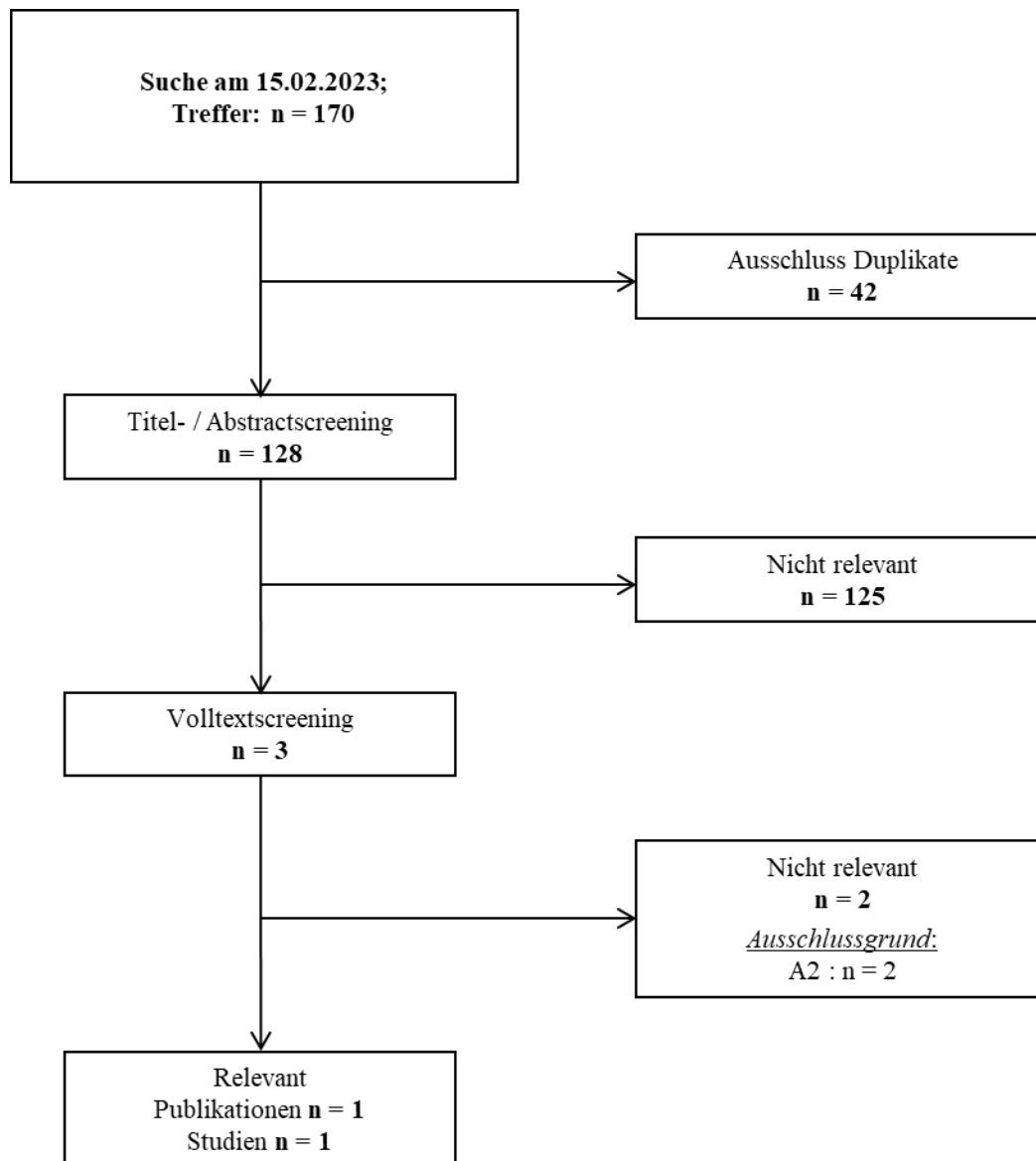


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC

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 4-13) 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 4-16: 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) |
|---|---|---|---|--|
| Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich gegen die ZVT | | | | |
| - | - | - | - | - |
| Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | |
| R2810-ONC-16113 NCT03409614 2017-001311-36 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022c) EU-CTR (EU-CTR 0000e) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022b) | ja | ja | 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.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)</p> | | | | |

Es wurde keine RCT für das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx mit einer der ZVT-Optionen als Vergleichstherapie identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D (4-D1) gelistet.

Es wurde eine zweiteilige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im AWG identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie R2810-ONC-16113. Teil 2 der Studie wurde für die Zulassung herangezogen, Teil 1 ist noch nicht abgeschlossen. Die in dieser Suche gefundenen, aber ausgeschlossenen Studien sind ebenfalls mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D (4-D2) gelistet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-16 ist der 15. Februar 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 4-13) 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 4-17: 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 | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-17 ist der 15. Februar 2023. Es konnten keine relevanten Studien zu Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| placebokontrolliert | | | | | | |
| Keine | | | | | | |
| aktivkontrolliert | | | | | | |
| R2810-ONC-16113 | ja | ja | nein | ja (Regeneron 2021d) | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022c) EU-CTR (EU-CTR 0000e) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022b) | ja (Gogishvili 2022) |
| <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>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)</p> | | | | | | |

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------------|--|---|---|---|--|---|
| R2810-ONC-16113, Teil 2 | Randomisiert, multizentrisch, doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel, Phase III | Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, Stadium IIIB oder IIIC, ungeeignet für eine definitive Radiochemotherapie oder Stadium IV ohne systemische Vorbehandlung des rezidierten oder metastasierten NSCLC Begrenzung der Aufnahme von Patienten mit plattenepithelialer Histologie des NSCLC auf maximal 50 % | Cemiplimab/CTx ^a (N=312) Placebo/CTx ^a (N=154) | <u>Screening-Phase:</u> bis zu 28 Tage <u>Behandlungsphase:</u> bis zu 108 Wochen oder bis <ul style="list-style-type: none"> • PD • Teilnahmewiderruf • Tod • Inakzeptable Toxizität • Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie <u>Nachbeobachtungsphase:</u> bis zu 28 Wochen, anschließend Überlebens-Follow-up (möglicher Telefonkontakt) alle 3 Monate oder zum Zeitpunkt vorab geplanter Zwischen- und Finalanalysen bis Tod, Loss to follow-up oder Teilnahmewiderruf <u>Datenschnitt am 03.01.2021:</u> erste geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 146 Todesfällen (50 %) <u>Datenschnitt am 14.06.2021:</u> zweite geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 204 Todesfällen (70 %) – auf Basis der Ergebnisse als primäre Analyse für | 74 Zentren in 10 Ländern: China, Georgien, Griechenland, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Thailand, Türkei, Ukraine Studienbeginn: 31. Mai 2019 Geplantes Studienende: 28. Juli 2023 | <u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS, ORR und DOR anhand IRC-Bewertung, patientenberichtete HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, Nebenwirkungen |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte | |
|--|---------------|------------|--|--|-----------------------------------|---|--|
| | | | | Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt <u>Datenschnitt am 14.06.2022:</u> 1. Post-hoc-Analyse zur Aktualisierung der primären Analyse für die Studienpopulation 2. Post-hoc-Analyse zur Berücksichtigung der eingeschränkten Label-Population (Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$) | | | |
| <p>a: Therapieregimes: Paclitaxel oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin (Pemetrexed-Kombinationen nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie erlaubt)</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>health-related quality of life</i>); IRC: Unabhängiges Review-Komitee (<i>Independent Review Committee</i>); N: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); ORR: Objektive Ansprechrage (<i>objective response rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD: Krankheitsprogression (<i>progressive disease</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2021d, 2023b</p> | | | | | | | |

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Cemiplimab/CTx | Placebo/CTx | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|---|---|--|
| R2810-ONC-16113, Teil 2 | Cemiplimab 350 mg i.v. 36 Zyklen à 21 Tage + CTx Therapieregimes nebenstehend 4 Zyklen à 21 Tage | 4 Zyklen à 21 Tage: Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v. oder Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. + Placebo 36 Zyklen à 21 Tage | Infusionen jeweils an Tag 1 Pemetrexed-Kombinationen nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie erlaubt. Verbindliche Erhaltungstherapie für Kombinationen mit Pemetrexed: Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. q3w an Tag 1, entsprechend Fachinformation und Leitlinien Entblindung der Patienten mit PD entsprechend den RECIST 1.1- Kriterien |
| AUC: Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; i.v.: intravenös; min: Minute; PD: Krankheitsprogression (<i>progressive disease</i>); q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Quelle: Regeneron 2021d | | | |

In Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 wurde Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (CTx) mit einer platinbasierten Chemotherapie (CTx) allein verglichen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im CTx-Arm zusätzlich ein mit Cemiplimab im Aussehen identisches Placebo. Die Anzahl an Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie wurde auf maximal 50 % begrenzt. Eine Einschränkung der PD-L1-Expression erfolgte für Teil 2 nicht.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 zum Datenschnitt 14. Juni 2022 dargestellt.

Aufgrund der Label-Einschränkung durch die EMA im Zulassungsprozess von Cemiplimab im vorliegenden AWG auf Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen, bleiben die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der 139 Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 % im Rahmen dieser Nutzenbewertung unberücksichtigt. Von diesen

Patienten befinden sich 95 im Cemiplimab/CTx-Arm und 44 im Placebo/CTx-Arm. Im FAS werden somit 327 Patienten, 217 im Cemiplimab/CTx-Arm und 110 im Placebo/CTx-Arm, abgebildet. Das SAF umfasst insgesamt 326 Patienten, 217 im Cemiplimab/CTx-Arm und 109 im Placebo/CTx-Arm (Regeneron 2023b).

Die Ergebnisse der Primäranalyse zum Datenschnitt 14. Juni 2021 befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-21: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen (Teil 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Kategorie | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) |
|--|---------------------------|------------------------|
| Alter (Jahre) | | |
| MW (StD) | 61,2 (9,51) | 60,9 (9,21) |
| Median (Min : Max) | 63,0 (25 : 82) | 62,0 (34 : 84) |
| Q1 : Q3 | 56,0 : 67,0 | 55,0 : 66,0 |
| Altersgruppe (Jahre), n (%) | | |
| < 65 | 129 (59,4) | 74 (67,3) |
| ≥ 65 | 88 (40,6) | 36 (32,7) |
| Geschlecht, n (%) | | |
| Männlich | 185 (85,3) | 88 (80,0) |
| Weiblich | 32 (14,7) | 22 (20,0) |
| Abstammung, n (%) | | |
| Weiß | 185 (85,3) | 101 (91,8) |
| Asiatisch | 32 (14,7) | 9 (8,2) |
| Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%) | | |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 216 (99,5) | 106 (96,4) |
| Nicht berichtet | 1 (0,5) | 4 (3,6) |
| Geografische Region, n (%) | | |
| Europa | 187 (86,2) | 101 (91,8) |
| Asien | 30 (13,8) | 9 (8,2) |
| Körpergewicht (kg) | | |
| MW (StD) | 72,8 (16,28) | 72,9 (14,32) |
| Median (Min : Max) | 70,0 (38,5 : 134,2) | 71,0 (48,5 : 115,0) |
| Q1 : Q3 | 61,2 : 81,9 | 63,0 : 82,0 |
| Körpergröße (cm) | | |
| MW (StD) | 170,2 (8,17) | 170,3 (8,34) |
| Median (Min : Max) | 170,0 (150,0 : 190,0) | 170,0 (150,0 : 191,0) |
| Q1 : Q3 | 165,0 : 176,0 | 165,0 : 176,0 |
| BMI (kg/m ²) | | |
| MW (StD) | 25,1 (4,99) | 25,1 (4,49) |
| Median (Min : Max) | 24,5 (15,0 : 43,4) | 24,4 (16,6 : 38,9) |
| Q1 : Q3 | 21,2 : 28,6 | 22,0 : 27,9 |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0 | 38 (17,5) | 15 (13,6) |
| 1 | 178 (82,0) | 94 (85,5) |
| Fehlend | 1 (0,5) | 1 (0,9) |

| Kategorie | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) |
|---|---------------------------|------------------------|
| Raucherstatus, n (%) | | |
| Aktiver Raucher | 114 (52,5) | 53 (48,2) |
| Ehemaliger Raucher | 72 (33,2) | 40 (36,4) |
| Nie-Raucher | 31 (14,3) | 17 (15,5) |
| BMI: Body Mass Index; CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | |

Tabelle 4-22: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation (Teil 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Kategorie | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) |
|--|---------------------------|------------------------|
| Histologie/Zytologie, n (%) ^a | | |
| Plattenepithel | 95 (43,8) | 51 (46,4) |
| Nicht-Plattenepithel | 122 (56,2) | 59 (53,6) |
| Adenokarzinom | 116 (53,5) | 55 (50,0) |
| Großzelliges Karzinom | 1 (0,5) | 3 (2,7) |
| Nicht weiter spezifiziert | 5 (2,3) | 1 (0,9) |
| Lokalisation der Metastasen, n (%) | | |
| Lunge | 177 (81,6) | 88 (80,0) |
| Leber | 31 (14,3) | 18 (16,4) |
| Knochen | 39 (18,0) | 32 (29,1) |
| Nebennieren | 42 (19,4) | 22 (20,0) |
| Gehirn | 15 (6,9) | 6 (5,5) |
| Intrathorakale Lymphknoten | 162 (74,7) | 91 (82,7) |
| Andere Lymphknoten | 65 (30,0) | 34 (30,9) |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | | |
| Lokal fortgeschritten | | |
| IIIB | 20 (9,2) | 15 (13,6) |
| IIIC | 10 (4,6) | 2 (1,8) |
| Metastasiert | | |
| IV | 187 (86,2) | 93 (84,5) |
| PD-L1-Expression, n (%) ^a | | |
| 1 - 49 % | 114 (52,5) | 61 (55,5) |
| ≥ 50 % | 103 (47,5) | 49 (44,5) |

| Kategorie | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) |
|---|---------------------------|------------------------|
| T-Stadium bei Screening, n (%) | | |
| TX | 5 (2,3) | 1 (0,9) |
| T0 | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| T1 | 11 (5,1) | 3 (2,7) |
| T1a | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| T1b | 4 (1,8) | 3 (2,7) |
| T1c | 5 (2,3) | 2 (1,8) |
| T2 | 13 (6,0) | 10 (9,1) |
| T2a | 12 (5,5) | 4 (3,6) |
| T2b | 11 (5,1) | 4 (3,6) |
| T3 | 49 (22,6) | 20 (18,2) |
| T4 | 105 (48,4) | 63 (57,3) |
| N-Stadium bei Screening, n (%) | | |
| NX | 6 (2,8) | 3 (2,7) |
| N0 | 27 (12,4) | 10 (9,1) |
| N1 | 21 (9,7) | 6 (5,5) |
| N2 | 94 (43,3) | 49 (44,5) |
| N3 | 69 (31,8) | 42 (38,2) |
| M-Stadium bei Screening, n (%) | | |
| M0 | 30 (13,8) | 16 (14,5) |
| M1 | 187 (86,2) | 94 (85,5) |
| M1a | 63 (29,0) | 23 (20,9) |
| M1b | 52 (24,0) | 19 (17,3) |
| M1c | 71 (32,7) | 51 (46,4) |
| M1 nicht spezifiziert | 1 (0,5) | 1 (0,9) |
| Vorherige Krebstherapie (systemische Therapie, Operation ^b oder Strahlentherapie), n (%) | 38 (17,5) | 14 (12,7) |
| Vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%) | 4 (1,8) | 1 (0,9) |
| Therapiesetting, n (%) | | |
| Adjuvant | 3 (1,4) | 1 (0,9) |
| Andere | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| Therapieregime, n (%) | | |
| Cisplatin | 4 (1,8) | 1 (0,9) |
| Etoposid | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| Gemcitabin | 1 (0,5) | 1 (0,9) |
| Vinorelbin | 2 (0,9) | 0 (0,0) |
| Vorherige tumorbedingte Operationen ^b , n (%) | 13 (6,0) | 5 (4,5) |
| Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie, n (%) | 27 (12,4) | 9 (8,2) |
| Zeit zwischen initialer Diagnose und Randomisierung (Monate) ^c | | |
| MW (StD) | 3,8 (12,80) | 2,3 (4,49) |
| Median (Min : Max) | 1,5 (0,6 : 152,0) | 1,4 (0,5 : 34,6) |
| Q1 : Q3 | 1,0 : 2,1 | 1,0 : 2,1 |
| a: anhand Datenbank. | | |
| b: ohne diagnostische Prozeduren. | | |
| c: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375. | | |

| Kategorie | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) |
|---|---------------------------|------------------------|
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; Q: Quartil; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | |

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

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

Studie R2810-ONC-16113

Beim nutzenbewertungsrelevanten Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IIIC), die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen, oder metastasierten (Stadium IV) NSCLC. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt und erhielten entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder Placebo in Kombination mit platinbasierter CTx. Als CTx-Regimes standen Kombinationen aus Carboplatin oder Cisplatin mit Paclitaxel oder Pemetrexed (letzteres ausschließlich bei nicht-plattenepithelialer Histologie) zur Wahl (Tabelle 4-20). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (< 1 %, 1 - 49 %, ≥ 50 %). Dabei wurden der Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie auf 50 % und der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen auf 70 % (maximal 30 % der Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 %) begrenzt (Regeneron 2021d).

Für die vorliegende Nutzenbewertung basiert die Analyse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte auf dem FAS. Das FAS umfasst 327 randomisierte Patienten, 217 im Cemiplimab/CTx-Arm und 110 im Placebo/CTx-Arm, da aufgrund der Label-Einschränkung durch die EMA Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 % von der Analyse ausgeschlossen werden. Die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline fielen für die beiden Studienarme vergleichbar aus: Das mediane Alter lag bei 63,0 bzw. 62,0 Jahren, die

deutliche Mehrheit der Patienten war männlich (85,3 % bzw. 80,0 %), hatte eine weiße Hautfarbe (85,3 % bzw. 91,8 %), kam aus Europa (86,2 % bzw. 91,8 %) und hatte einen ECOG-PS von 1 (82,0 % bzw. 85,5 %). Die Hälfte der Patienten waren aktive Raucher (52,5 % bzw. 48,2 %) (Tabelle 4-21). Die krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline bestätigen die Vergleichbarkeit beider Studienarme: Die NSCLC-Histologie verteilte sich in etwa gleich auf Plattenepithel (43,8 % bzw. 46,4 %) und Nicht-Plattenepithel (56,2 % bzw. 53,6 %). Bei den meisten Patienten war die Erkrankung bis Stadium IV fortgeschritten (86,2 % bzw. 84,5 %). Hauptlokalisationsort der Fernmetastasen war der jeweils andere Lungenflügel (81,6 % bzw. 80,0 %). Der Anteil der intrathorakalen Lymphknotenmetastasen fiel mit 74,7 % bzw. 82,7 % ebenfalls vergleichbar hoch aus. PD-L1 wurde jeweils in etwa zur Hälfte in 1 - 49 % (52,5 % bzw. 55,5 %) und ≥ 50 % der Tumorzellen (47,5 % bzw. 44,5 %) exprimiert. Die Zeitspanne zwischen initialer Diagnose und Randomisierung betrug im Median 1,5 bzw. 1,4 Monate (Tabelle 4-22).

Die geplante Studiendauer pro Patient beträgt etwa 33 Monate, bestehend aus einer maximal 28-tägigen Screeningphase, einer Behandlungsphase von 108 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 28 Wochen Dauer. Daran schließt sich ein Überlebens-Follow-up an mit Patientenkontakten alle drei Monate oder zum Zeitpunkt vorab geplanter Zwischen- und Finalanalysen bis zum Tod, Loss to follow-up oder Teilnahmewiderruf.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist OS, als sekundäre Hauptwirksamkeitsendpunkte wurden PFS und ORR (komplettes Ansprechen, CR, oder partielles Ansprechen, PR) festgelegt. Zu weiteren sekundären Endpunkten zählen DOR, Lebensqualität (*quality of life*, QoL) und Nebenwirkungen.

Es waren zwei Zwischenanalysen vorab definiert, die erste nach Auftreten von 146 (50 %) und die zweite nach Auftreten von 204 (70 %) der erwarteten 291 OS-Ereignisse in der gesamten Studienpopulation. Der Datenschnitt für die erste Zwischenanalyse erfolgte am 03. Januar 2021. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Anzahl der Todesfälle in der gesamten Studienpopulation N=161 (55,3 %) (Regeneron 2021b). Das Kriterium für die zweite Zwischenanalyse war mit 214 Todesfällen (73,5 %) zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14. Juni 2021 erreicht. Die zu diesem Datenschnitt erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit stellen die Primäranalyse der Studie dar. Eine Post-hoc-Analyse zur Aktualisierung der Primäranalyse fand mit Datenschnitt 14. Juni 2022 statt. Die Daten dieses zweiten Datenschnitts wurden von der EMA für die Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG berücksichtigt. Da die EMA die Label-Population im Zulassungsprozess auf Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschränkte, fand eine weitere Post-hoc-Analyse zum Ausschluss der Patienten mit PD-L1-Expression von < 1 % aus FAS und SAF statt (Regeneron 2023b). Die Daten dieser zusätzlichen Post-hoc-Analyse werden für die Darstellung der Endpunktergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 herangezogen. Ferner werden sie für die adjustierten indirekten Vergleiche in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1.3 und 4.3.2.1.3.1.4 zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx berücksichtigt.

Die mediane Behandlungsdauer lag zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im Cemiplimab/CTx-Arm bei 47,0 und im Placebo/CTx-Arm bei 21,0 Wochen. Die Behandlung dauerte in den beiden Studienarmen bei 8,8 % bzw. 0,9 % der Patienten noch an, 18,0 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm und 0,9 % der Patienten im Placebo/CTx-Arm hatten die Studienbehandlung entsprechend Protokoll komplettiert, dagegen hatten 73,3 % bzw. 97,3 % der Patienten sie frühzeitig beendet. Als häufigster Grund für den Behandlungsabbruch wurde eine fortschreitende Erkrankung bei 49,8 % bzw. 70,0 % der Patienten im SAF angegeben (Regeneron 2023b).

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 betrug der Anteil der zensierten Patienten für das OS in den beiden Studienarmen 47,5 % bzw. 30,0 %, der Median wurde auf 23,5 bzw. 12,1 Monate geschätzt. Der Median des PFS lag bei geschätzten 8,3 bzw. 5,5 Monaten mit einem Anteil an zensierten Patienten von 27,6 % bzw. 14,5 %. Eine CR oder PR erreichten 47,9 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm und 22,7 % der Patienten im Placebo/CTx-Arm. Die mediane DOR wurde für diese Patienten mit 17,5 bzw. 6,5 Monaten berechnet. Der Anteil an zensierten Patienten lag bei 41,3 % bzw. 32,0 % (Regeneron 2023b).

Ein Patient, der in den Placebo/CTx-Arm randomisiert wurde, erhielt keine Behandlung. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte im SAF erfolgte somit für 326 statt 327 Patienten (217 im Cemiplimab/CTx-Arm und 109 im Placebo/CTx-Arm). Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 betrug der Anteil der Patienten mit wenigstens einem UE nach Behandlungsbeginn in den beiden Studienarmen 96,5 % bzw. 94,8 % (Regeneron 2023b).

Der Wirksamkeitsendpunkt QoL wurde mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 beurteilt. Die Rücklaufquoten lagen in beiden Studienarmen zu Baseline und fast allen Zyklen für diejenigen Patienten, die zum entsprechenden Erhebungszeitpunkt in der Studie waren, bei allen Kategorien bei über 90 %. Dazu musste jeweils mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der einzelnen Kategorien berechnet werden können (Regeneron 2021c). Bei den Time-to-Event-Analysen zeigten sich für die Zeit bis zur Veränderung um ≥ 10 Punkte sowohl hinsichtlich der Krankheitssymptomatik als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen, die in der Mehrzahl zugunsten von Cemiplimab/CTx ausfielen. Details sind in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5, 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 aufgeführt (Regeneron 2023b).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 wurden 88,1 % der Patienten in Zentren in Europa rekrutiert und behandelt. Die Charakteristika der Studienpopulation spiegeln den Praxisalltag in Deutschland wider. Die Mehrzahl der Patienten (83,5 %) war männlichen Geschlechts, gut die Hälfte (51,1 %) aktive Raucher. Nach Aussage des RKI erkrankten jedes Jahr nach wie vor mehr Männer als Frauen an einem Lungenkarzinom; Tabakkonsum markiert den Hauptrisikofaktor (RKI 2021). Darüber hinaus erfolgte die Verabreichung von Cemiplimab im Rahmen der Studie entsprechend der Zulassung. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| R2810-ONC-16113 | ja | ja | ja ^a | ja ^a | ja | ja | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-16113 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines IWRS. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo verblindet. Die Verabreichung des vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie-Regimes erfolgte unverblindet entsprechend den lokalen Verschreibungsrichtlinien. Die Wirksamkeitseindpunkte wurden von einem verblindeten IRC bewertet. Zur Beurteilung der Sicherheitseindpunkte stand ein ebenfalls verblindetes IDMC zur Verfügung (Regeneron 2021a). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren, oder wie bei den Endpunkten aus den Kategorien QoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden (G-BA 2023). Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (Tabelle 4-23).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | Morbidität | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Nebenwirkungen |
|--|------------|---|--|---|
| R2810-ONC-16113 | OS | PFS ORR DOR EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) EORTC QLQ-LC13 | EORTC QLQ-C30, (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus / QoL) | UE gesamt SUE Schwere UE ^a Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse |
| <p>a: Schwere UE entsprechen CTCAE Grad ≥ 3</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; ORR: Objektive Ansprechrate (<i>objective response rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); QoL: Lebensqualität (<i>quality of life</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p> | | | | |

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts OS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| R2810-ONC-16113 | <p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianem OS wurde die geschätzte Überlebensrate zu festgelegten Zeitpunkten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI, ermittelt.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |
| <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death-ligand 1</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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss. Eine adäquate Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-26).

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2), mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx |
|--|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Ereignis, n (%) | 114 (52,5) | 77 (70,0) | |
| Zensiert, n (%) | 103(47,5) | 33 (30,0) | |
| Median, Monate [95 %-KI] ^a | 23,5 [20,9; 27,2] | 12,1 [10,1; 15,7] | |
| HR [95 %-KI] ^b | | | 0,524 [0,390; 0,704] |
| p-Wert ^c | | | < 0,0001 |
| Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95 %-KI] ^b | | | |
| 6 Monate | 88,8 [83,7; 92,3] | 76,2 [66,8; 83,2] | |
| 12 Monate | 72,4 [65,8; 77,9] | 51,0 [40,8; 60,2] | |
| 18 Monate | 60,2 [53,1; 66,5] | 35,2 [25,9; 44,6] | |
| 24 Monate | 48,3 [41,0; 55,1] | 28,4 [19,8; 37,7] | |

a: Kaplan-Meier-Schätzer.
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx).
c: Zweiseitiger p-Wert.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023b

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 betrug die mediane Überlebenszeit im Cemiplimab/CTx-Arm 23,5 Monate, 52,5 % der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben. Im Placebo/CTx-Arm lag die mediane Überlebenszeit mit 12,1 Monaten deutlich niedriger, die Sterberate dagegen mit 70,0 % höher als im Cemiplimab/CTx-Arm. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen statistisch signifikant zugunsten der Cemiplimab/CTx-Kombination aus (HR 0,524; 95 %-KI [0,390; 0,704]) mit einem absoluten Vorteil der medianen Überlebenszeit von 11,4 Monaten. Dies zeigt sich auch in der für den Cemiplimab/CTx-Arm höheren geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit zu allen betrachteten Zeitpunkten (6 bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn). Nach 18 Monaten lag sie noch bei über 50 % (60,2 %), nach 24 Monaten bei 48,3 %, während sie im Placebo/CTx-Arm nur 35,2 % für 18 Monate und 28,4 % für 24 Monate betrug. Insgesamt zeigen die Studienergebnisse zum Datenschnitt 14. Juni 2022 einen statistisch signifikanten und damit klinisch relevanten Überlebensvorteil der Patienten unter Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber den Patienten unter platinbasierter CTx allein (Tabelle 4-27).

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

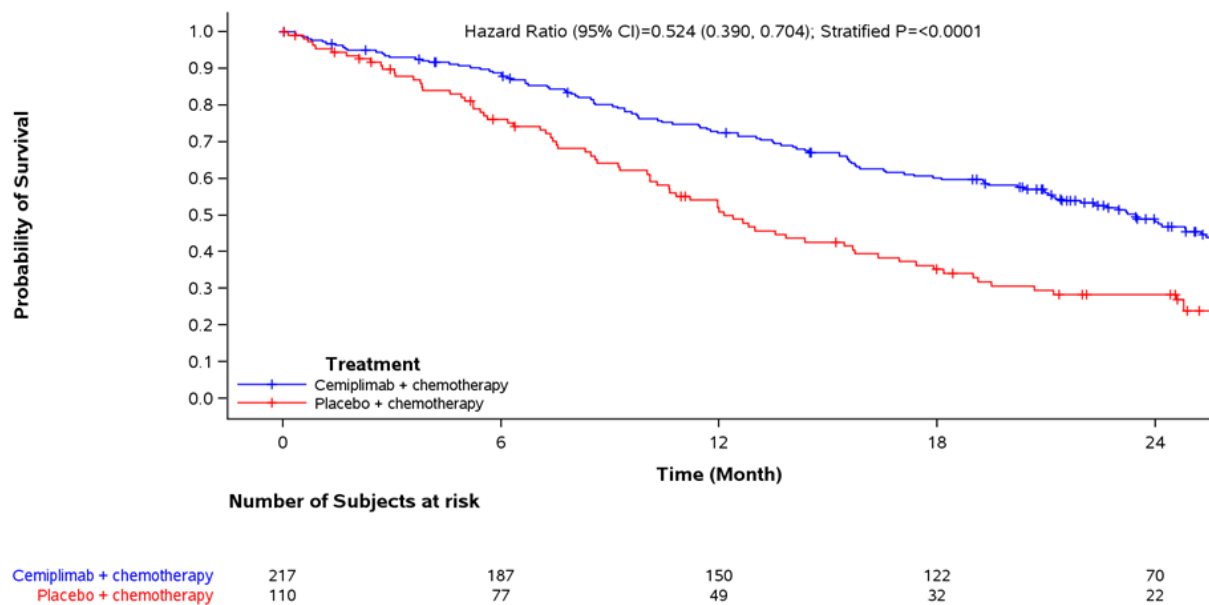


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

Zweiseitiger p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Confidence interval; FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts PFS

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Tumorprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Es wurden folgende Zensierungsregeln angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 wurden Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbeurteilung zensiert. • Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor oder zu Beginn der Folgetherapie zensiert. • Patienten, die ihre Einwilligung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation widerriefen und für die somit keine Tumorbeurteilung nach Baseline vorlag, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patienten ohne auswertbare Tumorbeurteilung nach Randomisierung und ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <p>Die Bestimmung des PFS basierte auf bildgebenden Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Ein verblindetes IRC nahm die Bewertung des Endpunkts vor.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianer PFS-Dauer wurde die geschätzte Progressionsfreiheit zu festgelegten Zeitpunkten nach 6, 12, 18 und 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI, ermittelt.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |
| <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (<i>Independent Review Committee</i>); KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-29).

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | Placebo/CTx (N=110) | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx |
|---|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| Ereignis, n (%) | 157 (72,4) | 94 (85,5) | |
| PD, n (%) | 126 (58,1) | 70 (63,6) | |
| Tod, n (%) | 31 (14,3) | 24 (21,8) | |
| Zensiert, n (%) | 60 (27,6) | 16 (14,5) | |
| Median, Monate [95 %-KI] ^a | 8,3 [6,7; 10,8] | 5,5 [4,3; 6,2] | |
| HR [95 %-KI] ^b | | | 0,468 [0,359; 0,610] |
| p-Wert ^c | | | < 0,0001 |
| Geschätzte Ereignisfreiheit, % [95 %-KI] ^a | | | |
| 6 Monate | 70,6 [63,9; 76,2] | 49,5 [39,5; 58,8] | |
| 12 Monate | 43,0 [36,1; 49,6] | 16,5 [10,0; 24,6] | |
| 18 Monate | 30,9 [24,6; 37,3] | 8,8 [4,2; 15,6] | |
| 24 Monate | 23,4 [17,7; 29,6] | 4,8 [1,5; 11,1] | |

a: Kaplan-Meier-Schätzer.
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression 1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx).
c: Zweiseitiger p-Wert.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023b

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 waren 27,6 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm progressionsfrei. Ein Fortschreiten der Erkrankung wiesen 58,1 % der Patienten auf, weitere 14,3 % waren verstorben. Im Placebo/CTx-Arm blieben zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur 14,5 % der Patienten progressionsfrei. Einen Progress erlitten 63,6% der Patienten, 21,8 % waren verstorben. Der Median der Progressionsfreiheit wurde auf 8,3 Monate (Cemiplimab/CTx) bzw. 5,5 Monate (Placebo/CTx) geschätzt. Mit einem absoluten Vorteil in der medianen Progressionsfreiheit von 2,8 Monaten unterschieden sich die beiden Studienarme statistisch signifikant zugunsten der Cemiplimab/CTx-Kombination voneinander (HR 0,468; 95 %-KI [0,359; 0,610]). Auch der geschätzte Anteil der Patienten mit Progressionsfreiheit war zu allen Zeitpunkten zwischen 6 und 24 Monaten nach Behandlungsbeginn im Cemiplimab/CTx deutlich größer. Nach 12 bzw. 24 Monaten betrug er in den beiden Studienarmen 43,0 % bzw. 16,5 % sowie 23,4 % bzw. 4,8 %. Die Studienergebnisse zum Datenschnitt 14. Juni 2022 verdeutlichen auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für die Patienten, die Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx erhielten gegenüber den allein mit platinbasierter CTx behandelten (Tabelle 4-30).

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

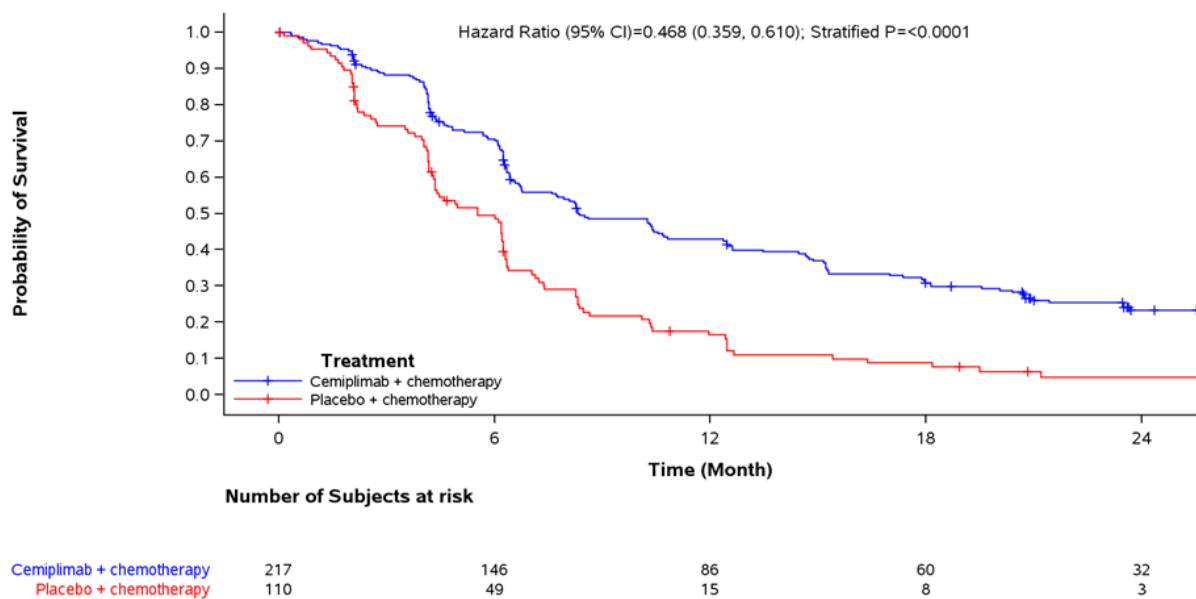


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

Zweiseitiger p-Wert des stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Confidence interval; FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts ORR

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| R2810-ONC-1624 | <p>ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit bestätigter CR oder PR. Sie wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat, erfasst. Ein verblindetes IRC nahm die Bewertung des Endpunkts auf Basis bildgebender Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien vor.</p> <p>Die ORR mit dem zugehörigen exakten Clopper-Pearson 95 %-KI wird für jeden Behandlungsarm dargestellt. OR, RR und RD mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), entsprechend IWRS zu Baseline berechnet.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |
| <p>CR: Komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>); FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (<i>Independent Review Committee</i>); IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (<i>objective response rate</i>); PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RR: Relatives Risiko</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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR als niedrig eingestuft (Tabelle 4-32).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt ORR aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | Placebo/CTx | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | | |
|---|-------------------------------|---|---|---|
| | | OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^d | RR ^c [95 %-KI] p-Wert ^d | RD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d |
| 104/217 (47,9) [41,1; 54,8] | 25/110 (22,7) [15,3; 31,7] | 3,09 [1,83; 5,21] < 0,0001 | 2,11 [1,45; 3,06] < 0,0001 | 25,20 [14,93; 35,47] < 0,0001 |
| ORR entsprechend CR + PR a: Exakte Clopper-Pearson-KI b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Stratifizierung nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, $\geq 50\%$) entsprechend IWRS (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/Cx). c: Abgeleitet aus logistischer Regression mit der Behandlung als einzigem festem Faktor. d: Zweiseitiger p-Wert. CR: Komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (<i>objective response rate</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: Regeneron 2023b | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 fiel das komplette oder partielle Ansprechen im Cemiplimab/CTx-Arm mit 47,9 % der Patienten (95 %-KI [41,1; 54,8]) mehr als doppelt so hoch aus wie im Placebo/CTx-Arm mit 22,7 % (95 %-KI [15,3; 31,7]). Im Cemiplimab/CTx-Arm erreichten 42,9 % der Patienten ein partielles und 5,1 % ein komplettes Ansprechen,

während im Placebo/CTx-Arm 22,7 % der Patienten ein partielles und keiner (0 %) ein komplettes Ansprechen erzielte (Regeneron 2023b). Die Kombinationstherapie aus Cemiplimab und CTx zeigte somit auch für die ORR als sekundärem Hauptwirksamkeitsendpunkt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber platinbasierter CTx (Tabelle 4-33).

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts DOR

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem dokumentierten initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (anhand der RECIST1.1-Kriterien) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Für Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 galten dieselben Zensierungsregeln wie für das PFS.</p> <p>Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein verblindetes IRC.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis bzw. der zensierten Patienten sowie medianer DOR wurde die geschätzte Ansprechdauer über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 24 Monaten, einschließlich 95 %-KI, ermittelt. Zusätzlich wurde die beobachtete DOR in Monaten mit Minimum und Maximum sowie der Anteil der Patienten mit einer DOR über verschiedene Zeitabschnitte, reichend von < 6 Monaten bis ≥ 24 Monate, erfasst.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | CR: Komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee (<i>Independent Review Committee</i>); KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours |

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DOR als niedrig eingestuft (Tabelle 4-35).

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt DOR für Patienten mit bestätigter CR oder PR aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx (N=104) | Placebo/CTx (N=25) | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx |
|--|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Ereignis, n (%) | 61 (58,7) | 17 (68,0) | 0,414 [0,233; 0,736] 0,0027 |
| Zensiert, n (%) | 43 (41,3) | 8 (32,0) | |
| Median, Monate [95 %-KI] ^a | 17,5 [13,1; 21,5] | 6,5 [4,2; 10,3] | |
| HR [95 %-KI] ^b | | | |
| p-Wert ^b | | | |
| Geschätzte Ereignisfreiheit, % [95 %-KI] ^a | | | |
| 6 Monate | 85,3 [76,9; 90,9] | 53,8 [31,2; 72,0] | |
| 12 Monate | 66,5 [56,5; 74,8] | 23,5 [8,1; 43,4] | |
| 18 Monate | 49,3 [39,2; 58,7] | 23,5 [8,1; 43,4] | |
| 24 Monate | 38,7 [28,9; 48,5] | 15,7 [3,3; 36,5] | |
| Beobachtete DOR, Monate | | | |
| Min : Max | 1,7 : 32,9 | 1,9 : 29,6 | |
| Beobachtete DOR, n (%) | | | |
| < 6 Monate | 17 (16,3) | 14 (56,0) | |
| ≥ 6 Monate | 87 (83,7) | 11 (44,0) | |
| ≥ 12 Monate | 67 (64,4) | 4 (16,0) | |
| ≥ 18 Monate | 47 (45,2) | 3 (12,0) | |
| ≥ 24 Monate | 21 (20,2) | 2 (8,0) | |
| <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer. b: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CR: Komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 hatten 58,7 % der Patienten mit zunächst komplettem oder partiellem Ansprechen im Cemiplimab/CTx-Arm einen Progress erlitten, verglichen mit 68,0% % im Placebo/CTx-Arm. Die mediane Ansprechdauer war mit 17,5 Monaten im Cemiplimab/CTx-Arm fast dreimal so lang wie im Placebo/CTx-Arm mit 6,5 Monaten. Die Unterschiede fielen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx aus. Der geschätzte Anteil an Patienten, deren Ansprechen mindestens 12 Monate anhielt, lag in den beiden Studienarmen bei 66,5 % im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. 23,5 % im Placebo/CTx-Arm. Bei 20,2 % der Patienten mit Ansprechen im Cemiplimab/CTx-

Arm und 8,0 % der Patienten mit Ansprechen im Placebo/CTx-Arm überdauerte das beobachtete Ansprechen mindestens 24 Monate nach dem initialen Therapieansprechen. Bei 56,0 % der Patienten im Placebo/CTx-Arm hielt das Ansprechen weniger als 6 Monate an, verglichen mit lediglich 16,3 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm (Tabelle 4-36).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-5 dargestellt.

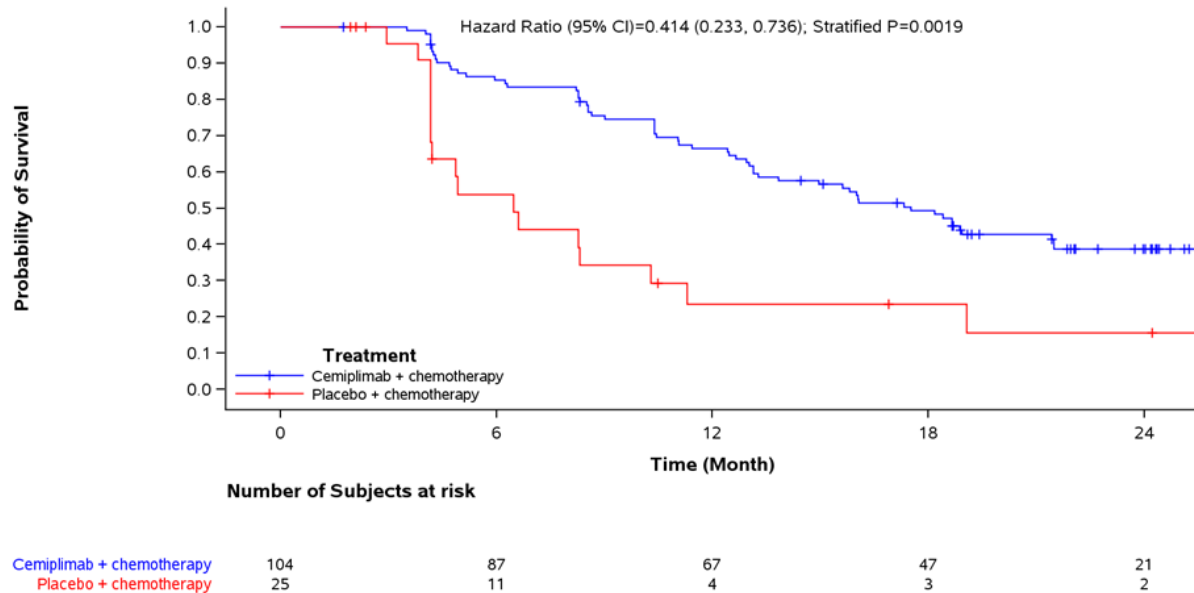


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------|---|
| R2810-ONC-16113 | <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst:</p> <p>Symptomskalen (7 Fragen)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) 2. Schmerz (Fragen 9, 19) 3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) <p>Einzelfragen (6 Fragen)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Dyspnoe (Frage 8) 5. Schlaflosigkeit (Frage 11) 6. Appetitverlust (Frage 13) 7. Obstipation (Frage 16) 8. Diarrhoe (Frage 17) 9. Finanzielle Probleme (Frage 28) <p>Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen, anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus sowie einmal in der Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Response-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline • Erste Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline • Dauerhafte Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verbesserung um mindestens ≥ 10 Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. • Dauerhafte Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | <p>Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verschlechterung um mindestens ≥ 10 Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden.</p> <p>Für erste Verbesserung und erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für dauerhafte Verbesserung und dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.</p> <p>Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Es wurden MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie SMD (Hedges' g) mit 95 %-KI bestimmt. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Darüber hinaus wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten mit Werten in jedem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, für die zum Datenschnitt 14. Juni 2022 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.</p> |
| | <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MID: Minimale bedeutsame Differenz (<i>minimally important difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | nein | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wird als niedrig eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vornahmen. Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ aus dem FAS berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 als niedrig eingestuft (Tabelle 4-38).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen und Einzelfragen) aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx ^a N=217 | | Placebo/CTx ^a N=110 | |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | n1 | n2 (%) | n1 | n2 (%) |
| Baseline | 217 | 217 (100,0) ^b | 110 | 109 (99,1) |
| Zyklus 2 | 208 | 208 (100,0) ^c | 103 | 103 (100,0) ^d |
| Zyklus 3 | 198 | 196 (99,9) | 95 | 95 (100,0) |
| Zyklus 4 | 189 | 189 (100,0) | 79 | 78 (98,6) |
| Zyklus 5 | 185 | 182 (98,4) ^e | 74 | 73 (98,6) |
| Zyklus 6 | 178 | 176 (98,9) | 68 | 68 (100,0) |
| Zyklus 9 | 153 | 148 (96,7) | 51 | 49 (96,1) |
| Zyklus 12 | 130 | 123 (94,6) | 29 | 27 (93,1) |
| Zyklus 15 | 110 | 103 (93,6) | 20 | 18 (90,0) |
| Zyklus 18 | 96 | 94 (97,9) | 12 | 11 (91,7) |

a: CTx-Verabreichung über vier Zyklen.
b: n2=216 (99,5 %) für Erschöpfung / Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und finanzielle Probleme.
c: n2=207 (99,5 %) für Schlaflosigkeit.
d: n2=102 (99,0 %) für Schlaflosigkeit.
e: n2=181 (87,8 %) für Diarrhoe.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023b

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 lagen die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen sowohl zu Baseline als auch zu allen Zyklen bei mindestens 90 % (Tabelle 4-39). Es wurden nur Zyklen mit mindestens 10 auswertbaren Patienten in jedem der beiden Studienarme betrachtet. Patienten galten als auswertbar, wenn für sie mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Funktionsskalen berechnet werden konnte.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) aus der Studie R2810-ONC-16113 (Teil 2) sind in den nachfolgenden Tabellen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41) sowie für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung und zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43) mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Im Anschluss daran werden die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse (Tabelle 4-44) mit den zugehörigen Longitudinalplots abgebildet.

4.3.1.3.1.5.1 Erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------|------------|--|-------------|-----------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | |
| 217 | 135 (62,2) | 82 (37,8) | 2,2 [1,5; 2,8] | 110 | 61 (55,5) | 49 (44,5) | 1,5 [0,9; 2,1] | 0,80 [0,59; 1,10] | 0,1722 |
| Schmerz | | | | | | | | | |
| 217 | 113 (52,1) | 104 (47,9) | 1,4 [1,0; 1,5] | 110 | 45 (40,9) | 65 (59,1) | 1,0 [0,8; 1,5] | 1,20 [0,84; 1,72] | 0,3171 |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | |
| 217 | 34 (15,7) | 183 (84,3) | 0,8 [0,7; 1,4] | 110 | 11 (10,0) | 99 (90,0) | 1,0 [0,8; 3,0] | 1,29 [0,64; 2,61] | 0,4751 |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 114 (52,5) | 103 (47,5) | 2,2 [1,5; 2,8] | 110 | 33 (30,0) | 77 (70,0) | 2,9 [1,5; NE] | 1,39 [0,94; 2,06] | 0,0989 |
| Schlaflosigkeit | | | | | | | | | |
| 217 | 86 (39,6) | 131 (60,4) | 1,6 [1,4; 2,8] | 110 | 45 (40,9) | 65 (59,1) | 1,5 [0,8; 1,7] | 0,80 [0,55; 1,17] | 0,2535 |
| Appetitverlust | | | | | | | | | |
| 217 | 63 (29,0) | 154 (71,0) | 1,4 [1,0; 2,2] | 110 | 29 (26,4) | 81 (73,6) | 1,4 [0,8; 1,7] | 0,76 [0,48; 1,21] | 0,2485 |
| Obstipation | | | | | | | | | |
| 217 | 38 (17,5) | 179 (82,5) | 1,0 [0,8; 1,6] | 110 | 18 (16,4) | 92 (83,6) | 1,5 [0,8; 2,1] | 1,09 [0,61; 1,94] | 0,7698 |
| Diarrhoe | | | | | | | | | |
| 217 | 28 (12,9) | 189 (87,1) | 0,8 [0,8; 1,4] | 110 | 10 (9,1) | 100 (90,9) | 1,4 [0,8; 2,7] | 2,38 [0,88; 6,41] | 0,0874 |
| Finanzielle Probleme | | | | | | | | | |
| 217 | 90 (41,5) | 127 (58,5) | 1,5 [1,4; 2,2] | 110 | 46 (41,8) | 64 (58,2) | 1,2 [0,8; 1,5] | 0,74 [0,51; 1,08] | 0,1163 |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der | | | | | | | | | |

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|--------|--------|--|-------------|--------|--------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen für alle Symptomskalen bzw. Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die Zeitspanne bis zur ersten medianen Verbesserung um ≥ 10 Punkte betrug zwischen 0,8 Monaten für „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhoe“ und 2,2 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“ und „Dyspnoe“ im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. 1,0 Monaten für „Schmerz“ und „Übelkeit und Erbrechen“ und 2,9 Monaten für „Dyspnoe“ im Placebo/CTx-Arm. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zwischen den beiden Studienarmen vor (Tabelle 4-40).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt.

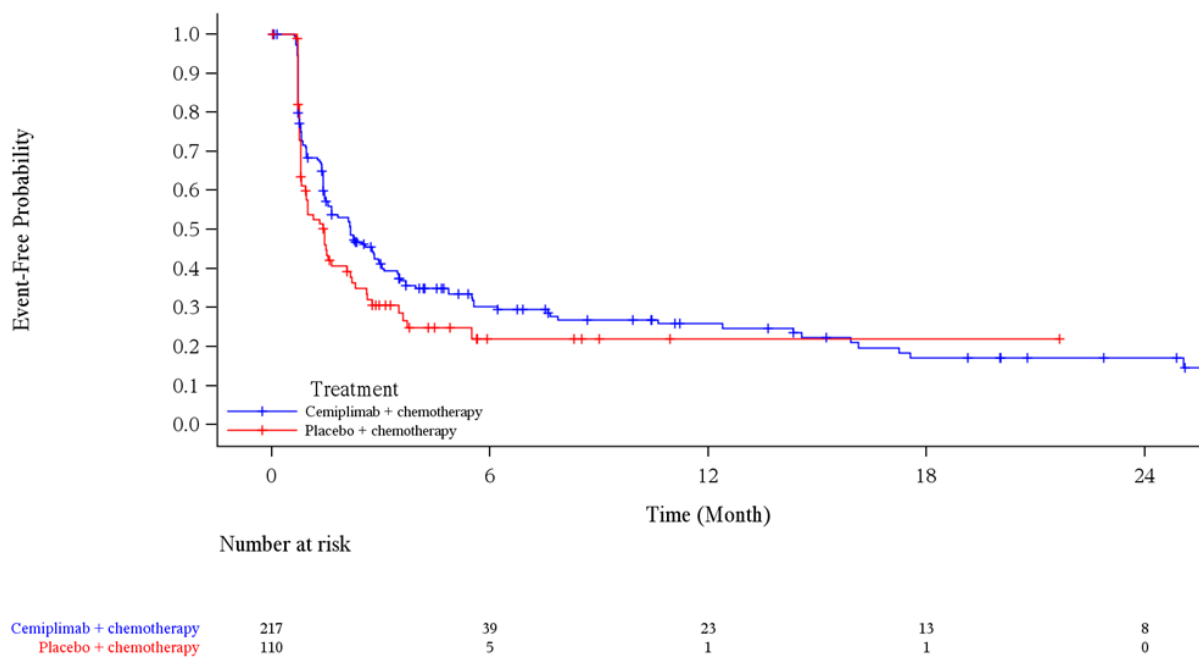
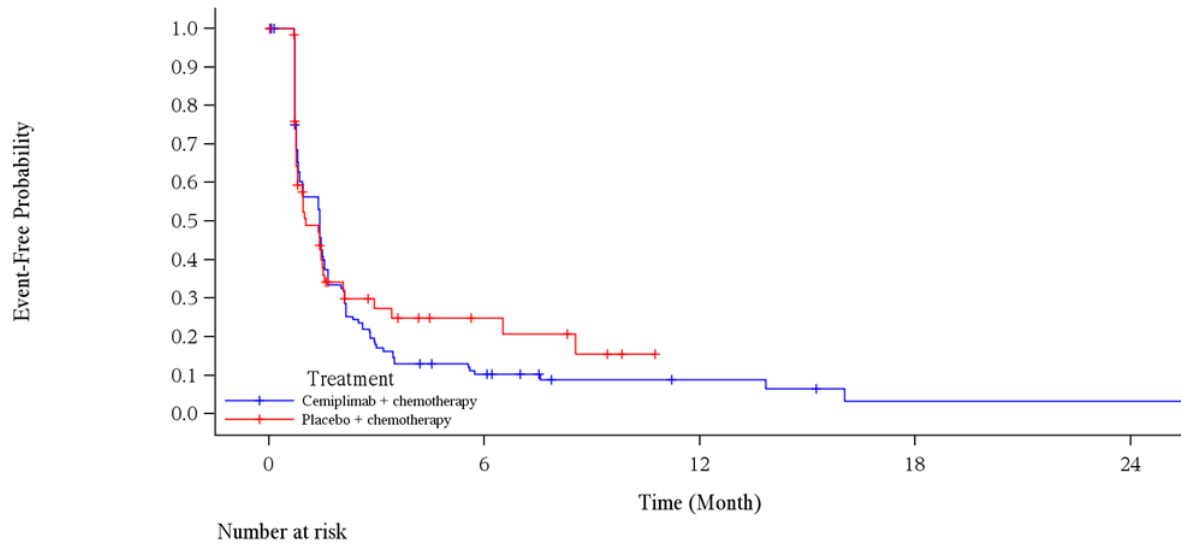


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a



| Treatment | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|---------------------------|-----|----|----|----|----|
| Cemiplimab + chemotherapy | 217 | 11 | 4 | 1 | 1 |
| Placebo + chemotherapy | 110 | 6 | 0 | 0 | 0 |

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

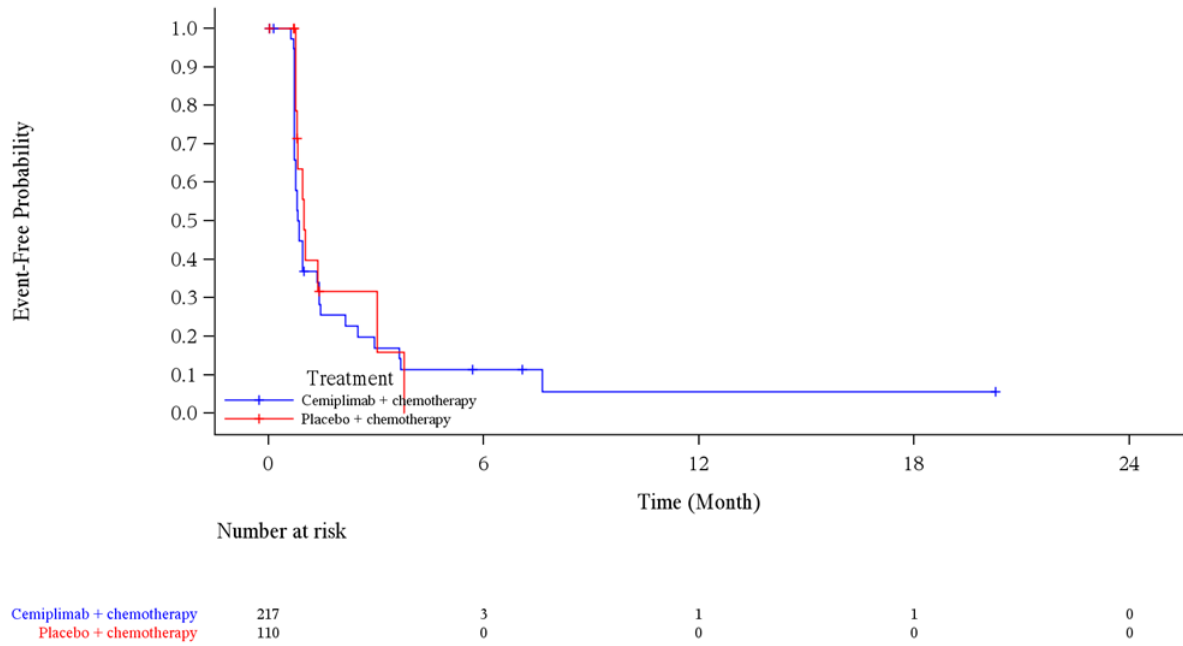


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

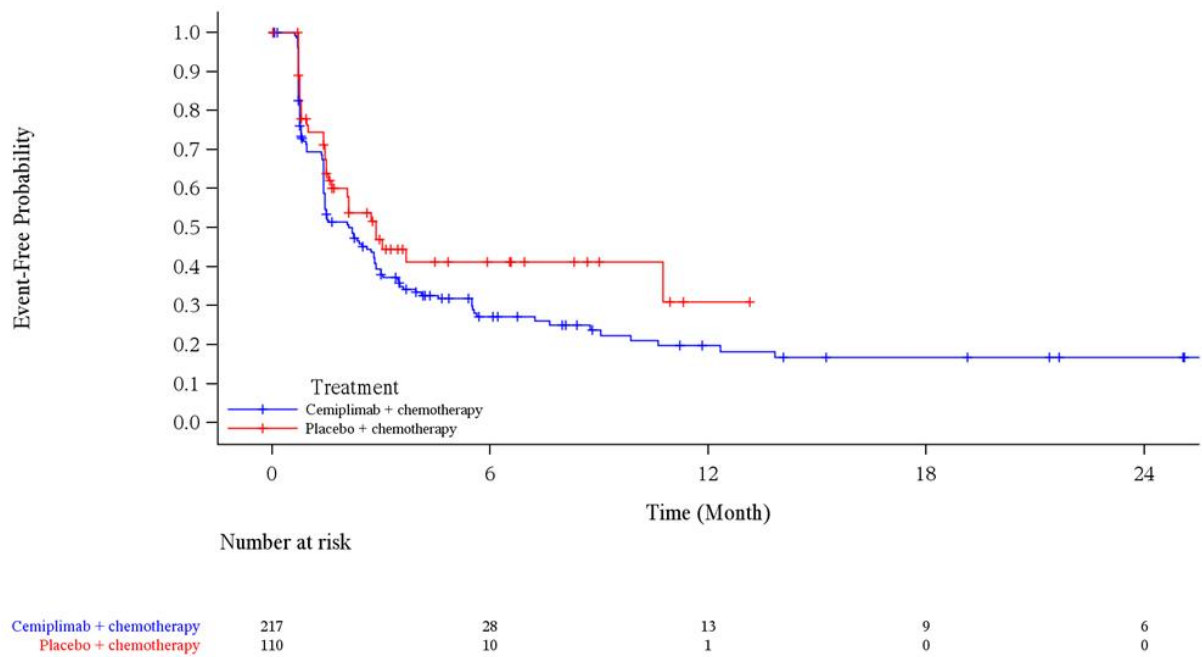


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

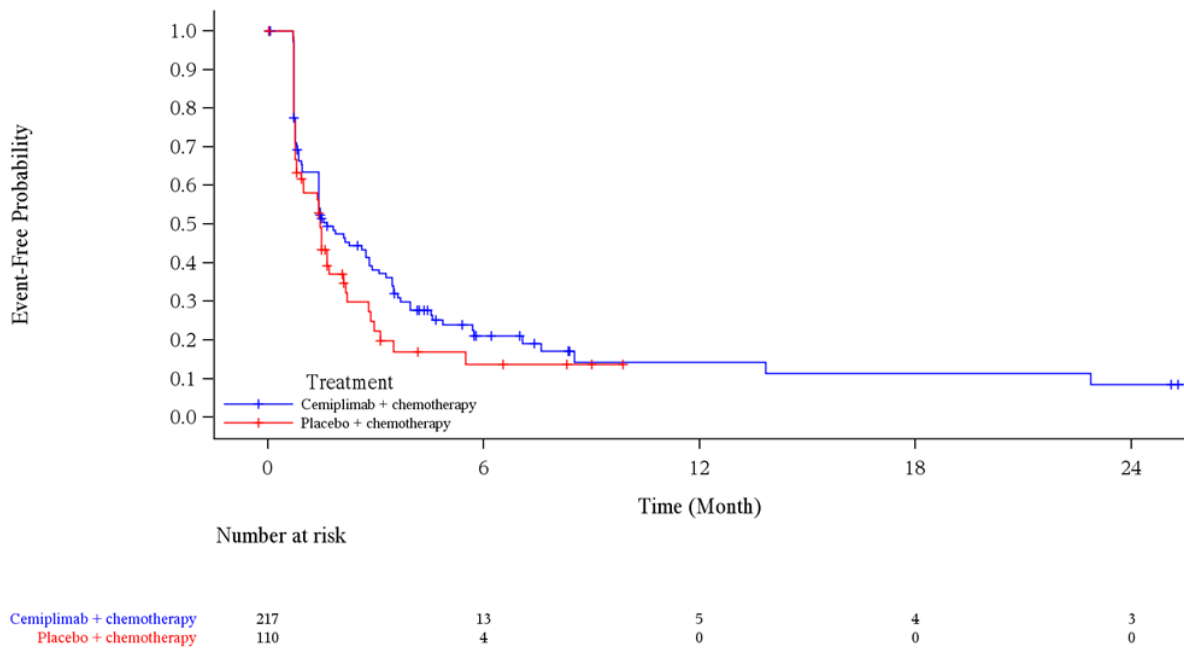


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

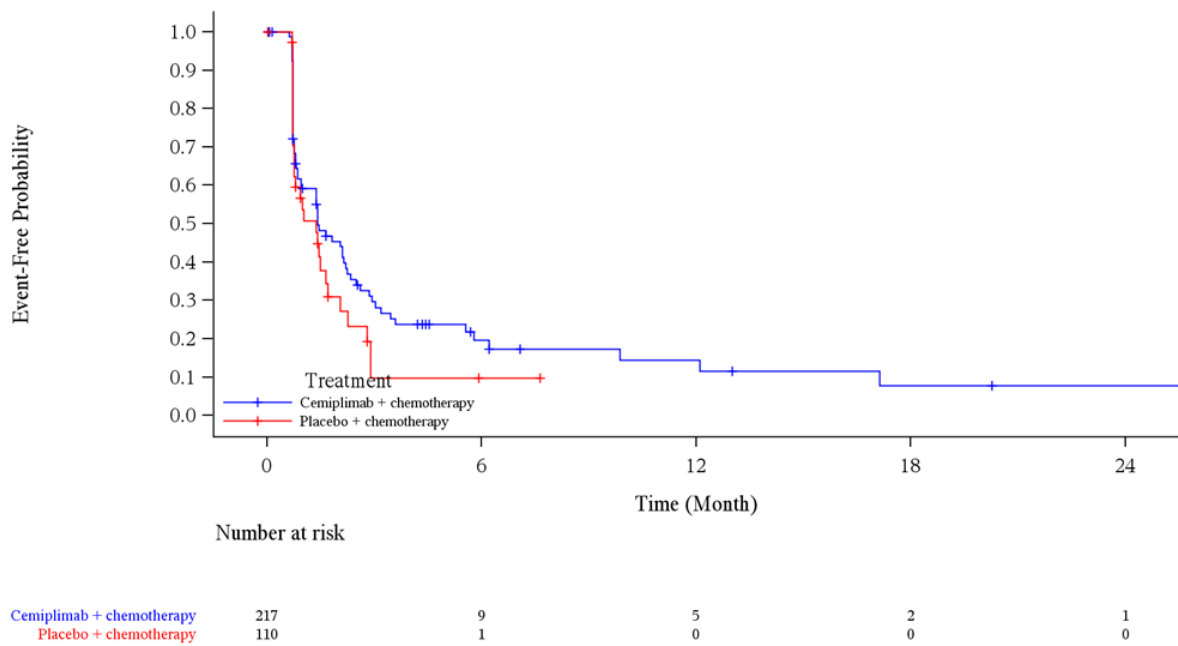


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

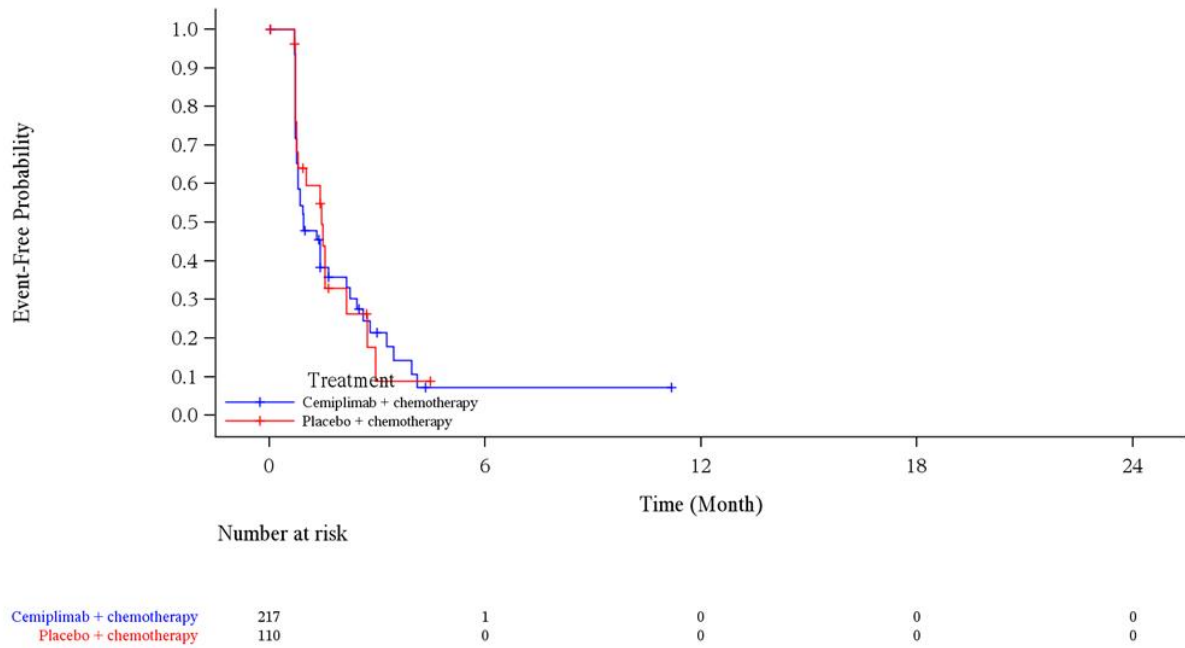


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

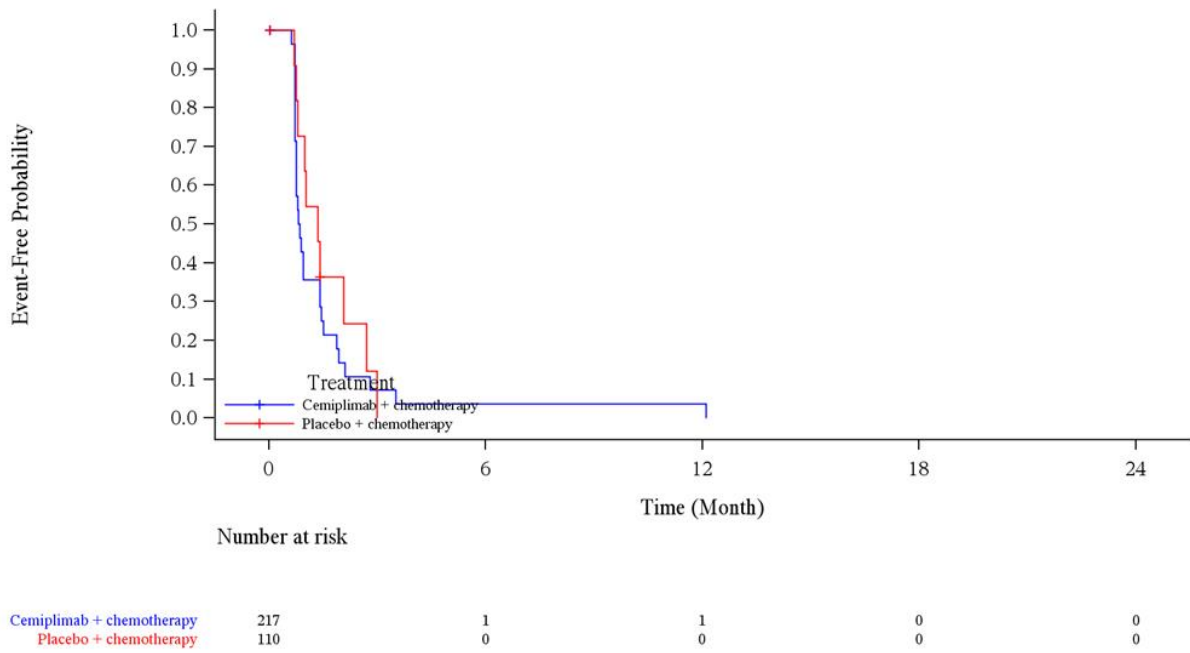


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

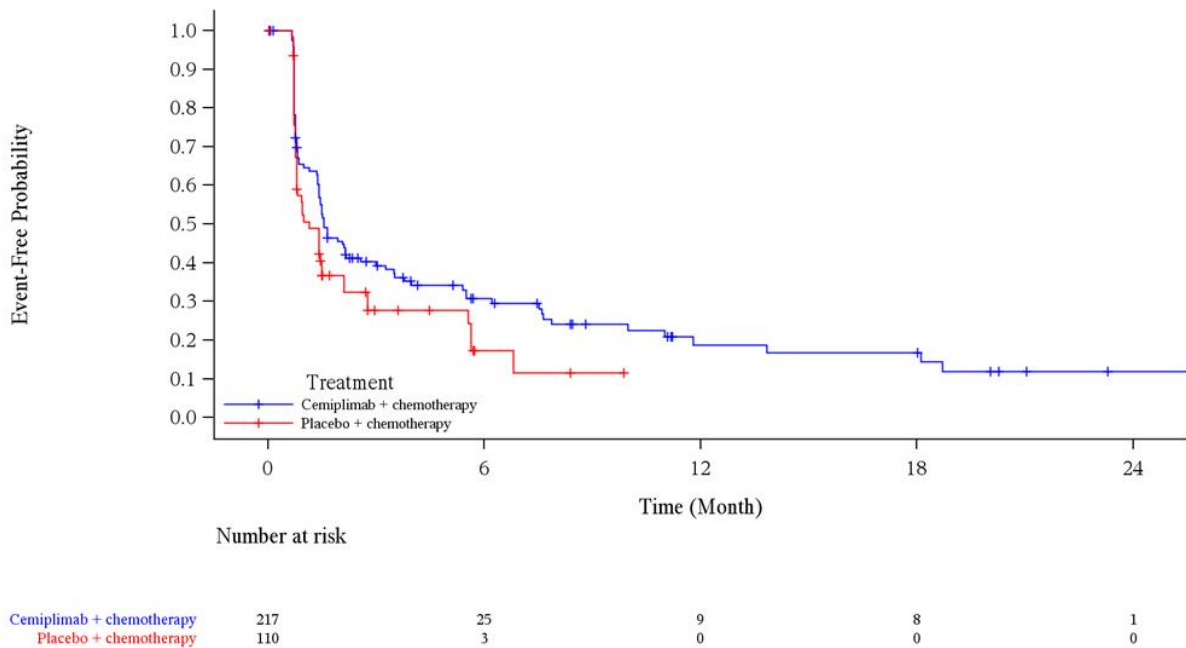


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.5.2 Erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------|------------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | |
| 217 | 147 (67,7) | 70 (32,3) | 2,1 [1,5; 2,8] | 110 | 61 (55,5) | 49 (44,5) | 2,8 [2,1; 6,2] | 1,14 [0,85; 1,55] | 0,3818 |
| Schmerz | | | | | | | | | |
| 217 | 110 (50,7) | 107 (49,3) | 8,1 [3,7; 14,0] | 110 | 45 (40,9) | 65 (59,1) | 6,6 [3,3; NE] | 1,00 [0,70; 1,42] | 0,9765 |

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

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | |
| 217 | 107 (49,3) | 110 (50,7) | 9,3 [2,6; 16,1] | 110 | 43 (39,1) | 67 (60,9) | 8,2 [3,5; NE] | 1,20 [0,84; 1,73] | 0,3125 |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 80 (36,9) | 137 (63,1) | 20,0 [13,8; NE] | 110 | 34 (30,9) | 76 (69,1) | 14,0 [8,2; NE] | 0,86 [0,57; 1,31] | 0,4826 |
| Schlaflosigkeit | | | | | | | | | |
| 217 | 103 (47,5) | 114 (52,5) | 8,8 [3,5; 19,7] | 110 | 27 (24,5) | 83 (75,5) | NE [12,1; NE] | 1,69 [1,10; 2,59] | 0,0166 |
| Appetitverlust | | | | | | | | | |
| 217 | 112 (51,6) | 105 (48,4) | 7,7 [3,5; 11,7] | 110 | 37 (33,6) | 73 (66,4) | 12,8 [6,0; NE] | 1,32 [0,91; 1,924] | 0,1452 |
| Obstipation | | | | | | | | | |
| 217 | 91 (41,9) | 126 (58,1) | 13,8 [7,6; NE] | 110 | 34 (30,9) | 76 (69,1) | NE [6,1; NE] | 1,13 [0,75; 1,69] | 0,5603 |
| Diarrhoe | | | | | | | | | |
| 217 | 72 (33,2) | 145 (66,8) | NE [18,9; NE] | 110 | 23 (20,9) | 87 (79,1) | NE [NE; NE] | 1,38 [0,84; 2,25] | 0,2015 |
| Finanzielle Probleme | | | | | | | | | |
| 217 | 74 (34,1) | 143 (65,9) | NE [12,0; NE] | 110 | 25 (22,7) | 85 (77,3) | 20,3 [10,9; NE] | 1,19 [0,75; 1,88] | 0,4600 |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 – 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 betrug der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline im Cemiplimab/CTx-Arm zwischen 2,1 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“ und 20,0 Monaten für „Dyspnoe“. Für „Diarrhoe“ und „Finanzielle Probleme“ wurde er nicht erreicht. Im Placebo/CTx-Arm lag die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zwischen 2,8 Monaten ebenfalls für „Erschöpfung / Fatigue“ und 20,3 Monaten für „Finanzielle Probleme“. Für „Schlaflosigkeit“,

„Obstipation“ und „Diarrhoe“ wurde der Median nicht erreicht. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für „Schlaflosigkeit“ statistisch signifikant zugunsten von Placebo/CTx aus (Tabelle 4-41).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 dargestellt.

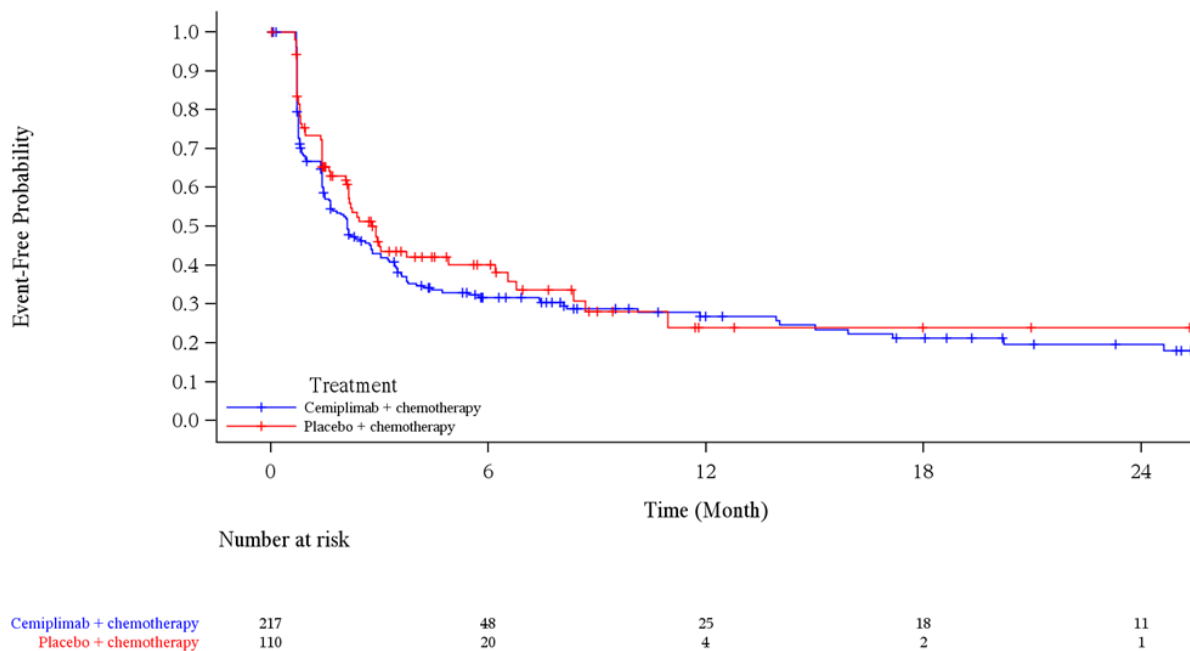


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

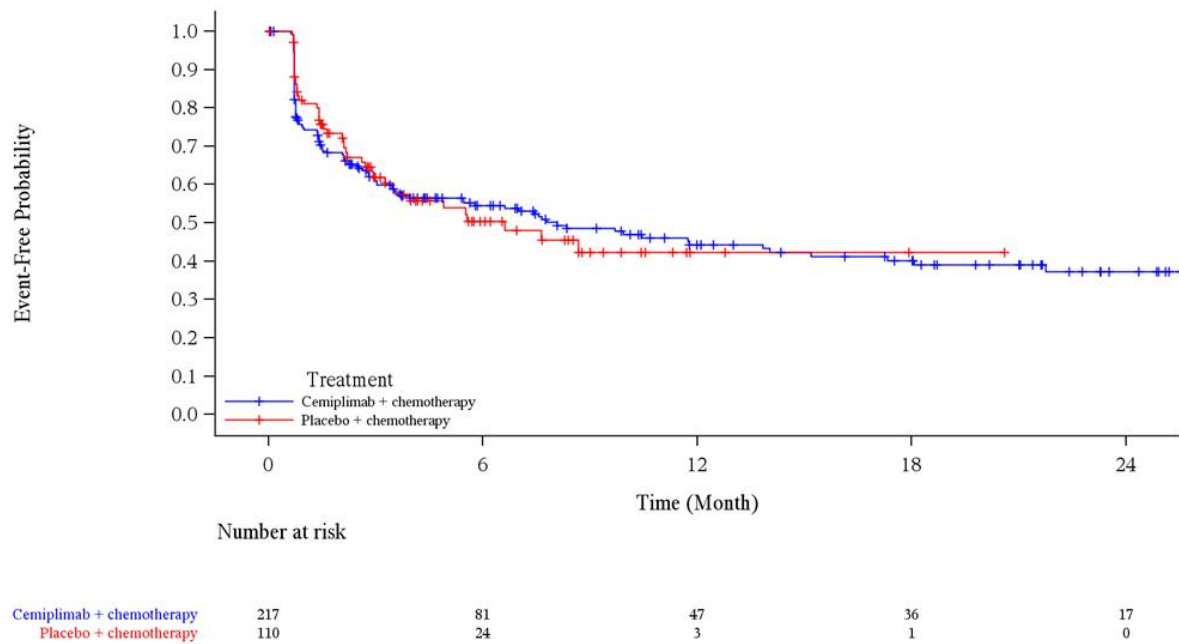


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

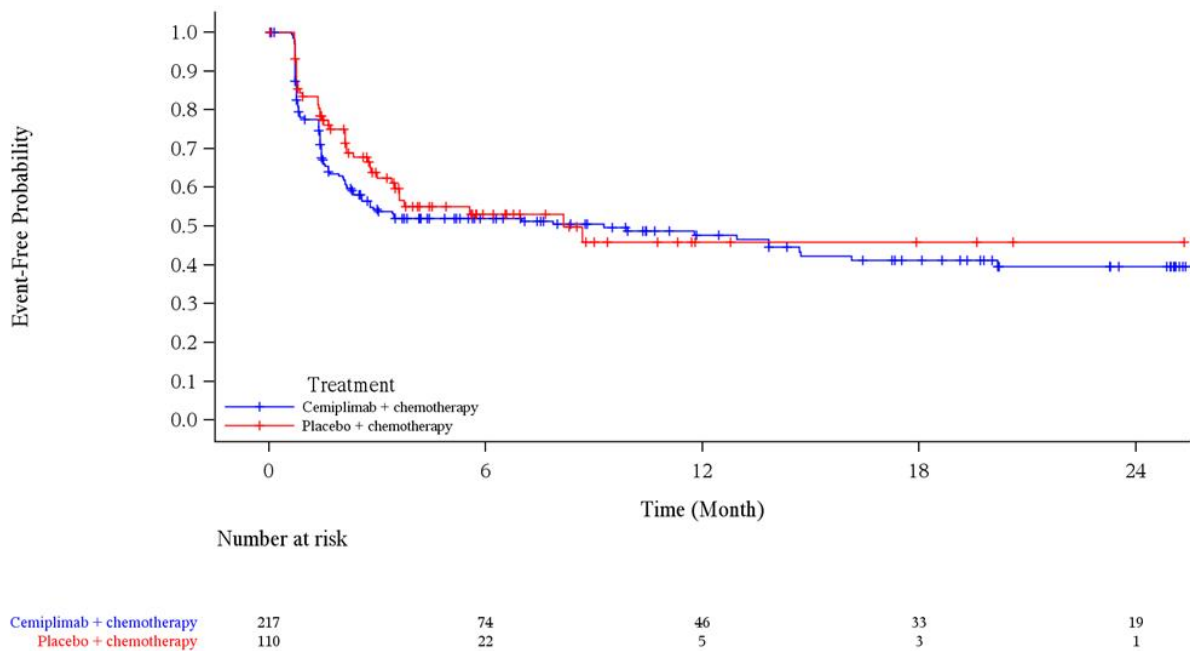


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

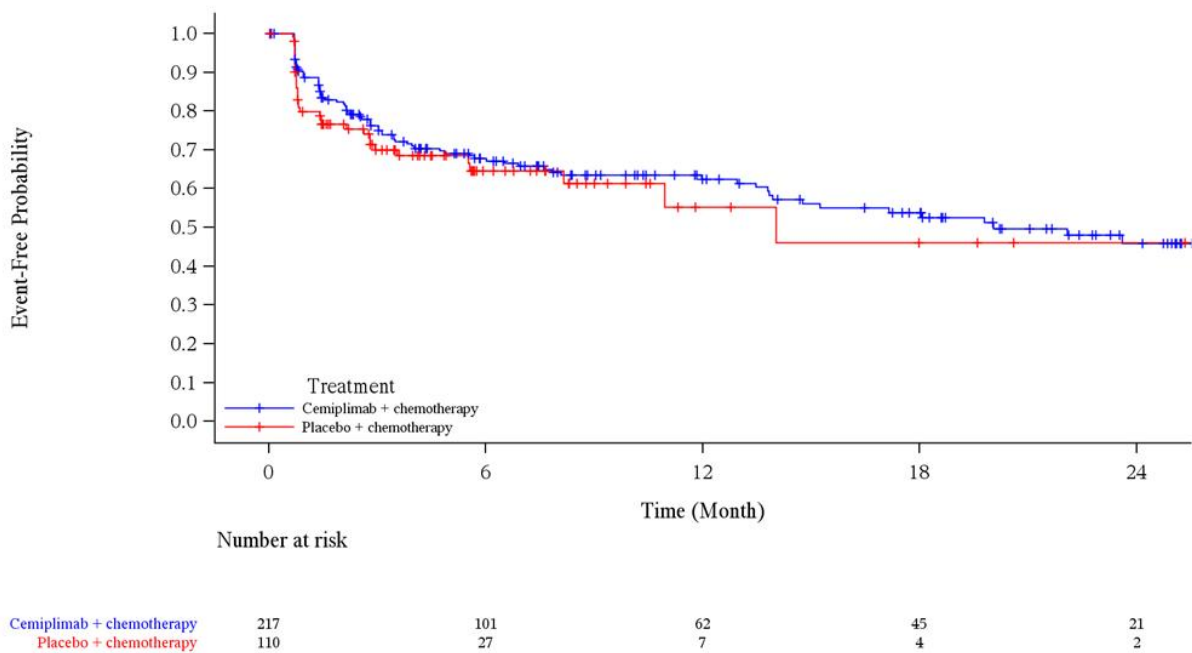


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

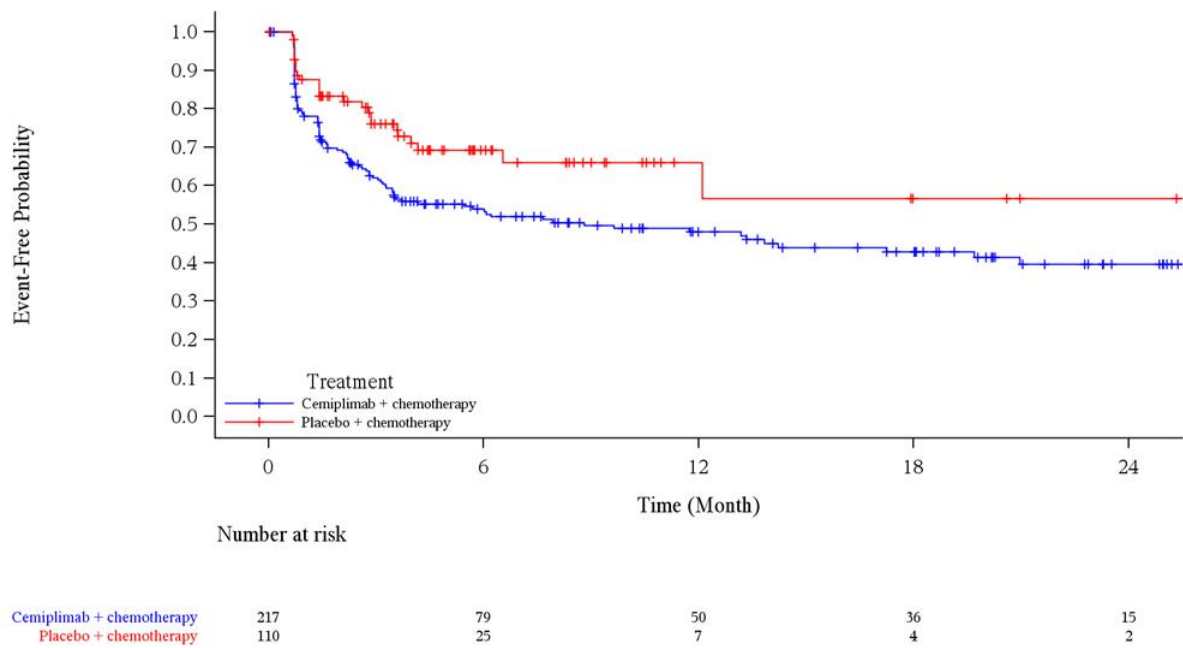
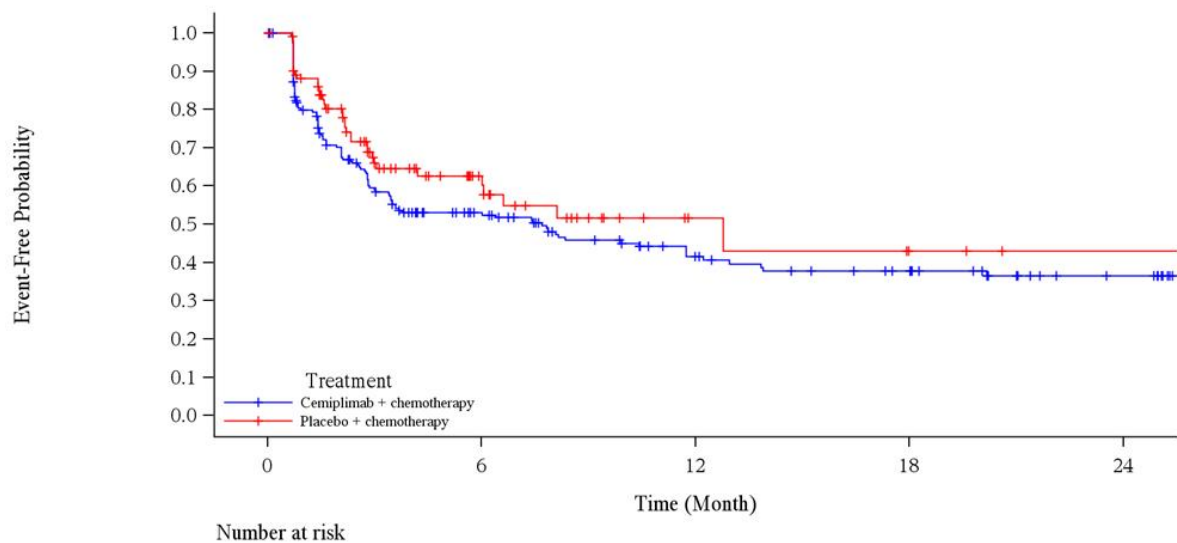


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a



| Treatment | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|---------------------------|-----|----|----|----|----|
| Cemiplimab + chemotherapy | 217 | 81 | 46 | 35 | 18 |
| Placebo + chemotherapy | 110 | 25 | 6 | 3 | 1 |

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

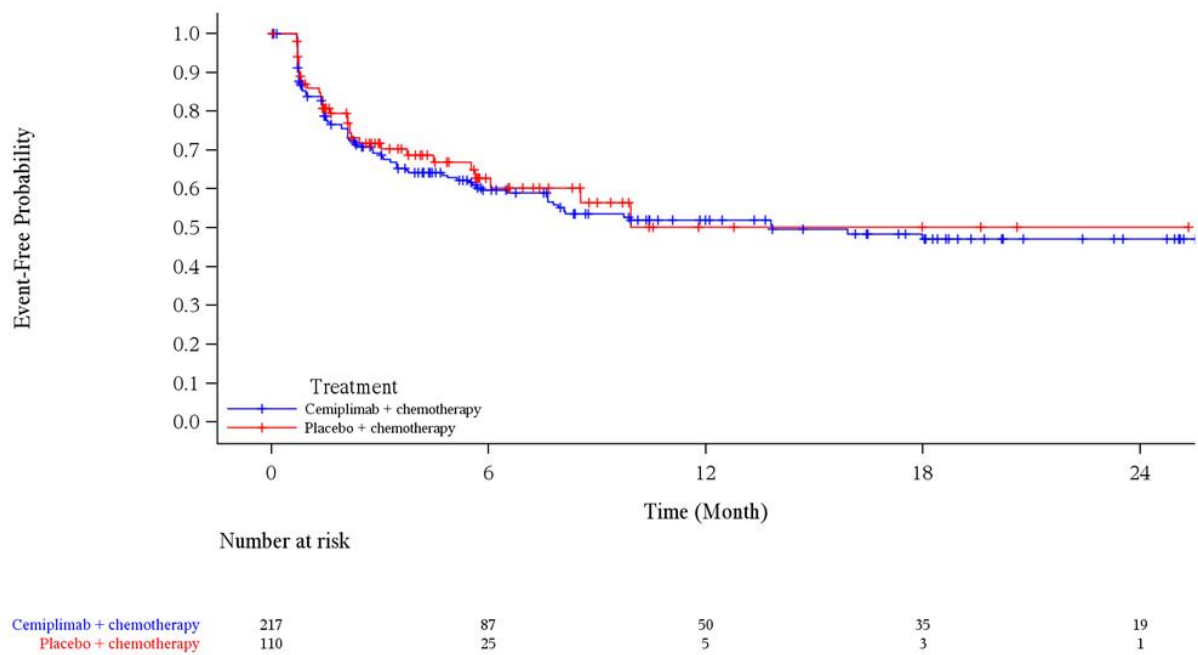


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

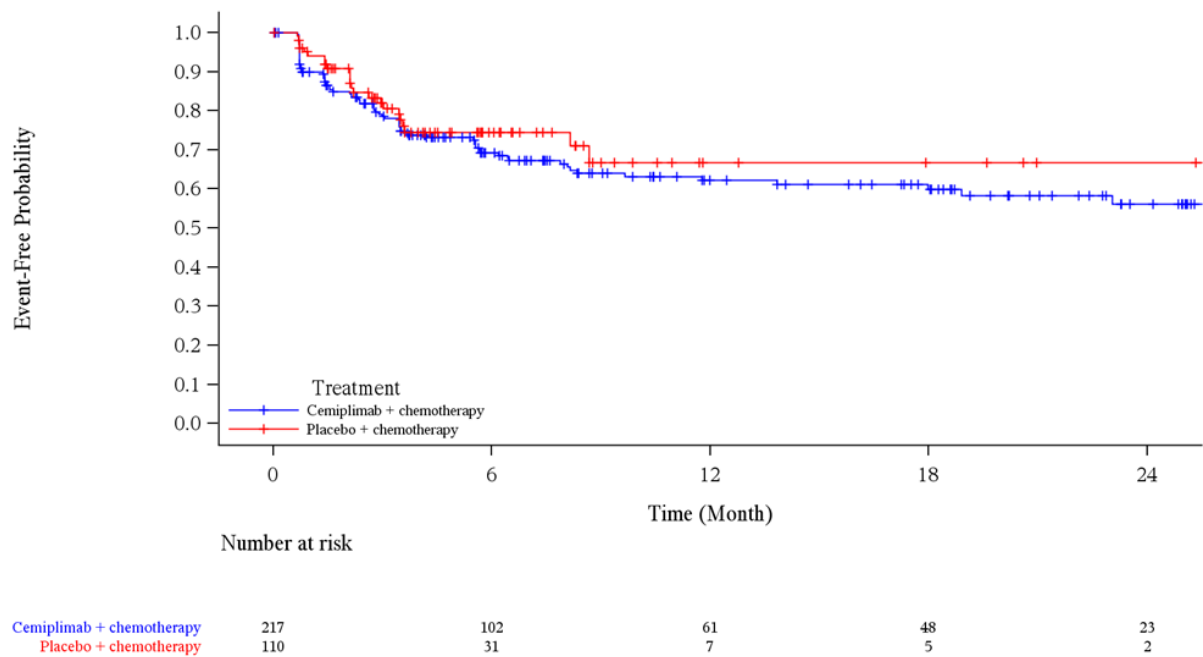


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

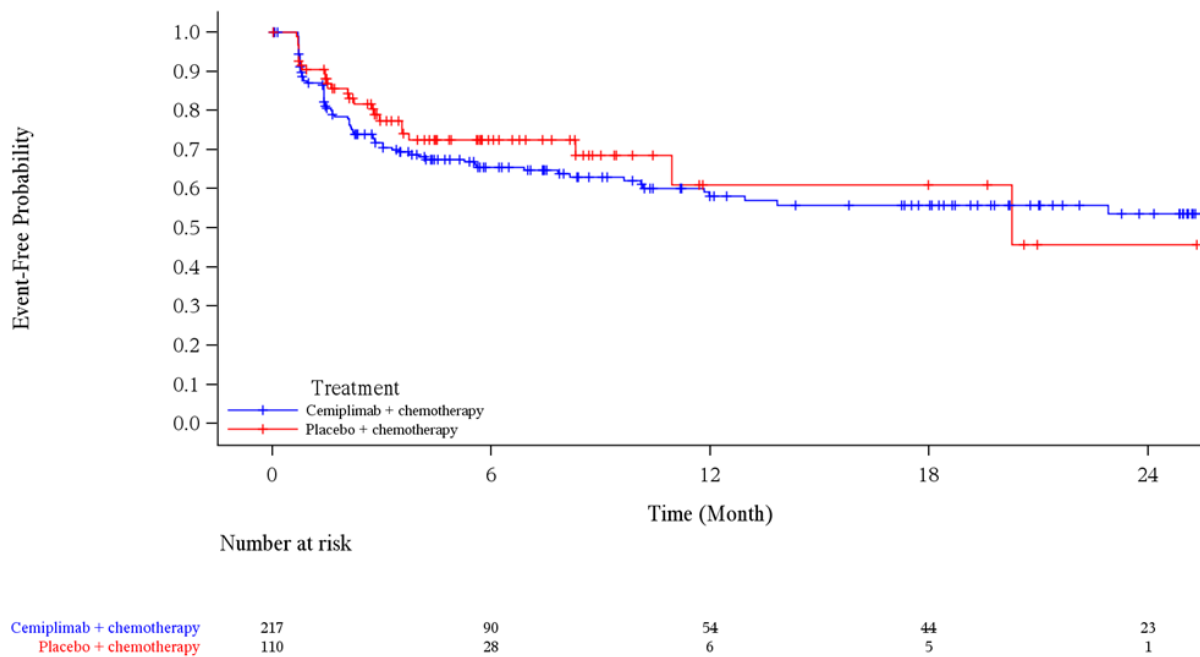


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.5.3 Dauerhafte Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | |
| 217 | 63 (29,0) | 154 (71,0) | 26,7 [16,1; NE] | 110 | 39 (35,5) | 71 (64,5) | 8,3 [3,5; NE] | 0,50 [0,32; 0,76] | 0,0013 |
| Schmerz | | | | | | | | | |
| 217 | 63 (29,0) | 154 (71,0) | 11,1 [5,6; 22,8] | 110 | 26 (23,6) | 84 (76,4) | 8,5 [3,3; NE] | 1,01 [0,63; 1,63] | 0,9594 |

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

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------|------------|--|-------------|-----------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | |
| 217 | 23 (10,6) | 194 (89,4) | 3,3 [2,1; NE] | 110 | 6 (5,5) | 104 (94,5) | 4,4 [1,0; NE] | 1,23 [0,49; 3,08] | 0,6593 |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 57 (26,3) | 160 (73,7) | 24,2 [13,3; NE] | 110 | 18 (16,4) | 92 (83,6) | NE [10,7; NE] | 0,90 [0,52; 1,56] | 0,7127 |
| Schlaflosigkeit | | | | | | | | | |
| 217 | 53 (24,4) | 164 (75,6) | 13,5 [5,6; 22,9] | 110 | 29 (26,4) | 81 (73,6) | 5,5 [2,8; NE] | 0,66 [0,41; 1,06] | 0,0840 |
| Appetitverlust | | | | | | | | | |
| 217 | 35 (16,1) | 182 (83,9) | 16,1 [7,8; 25,7] | 110 | 20 (18,2) | 90 (81,8) | 3,3 [0,9; NE] | 0,46 [0,25; 0,84] | 0,0120 |
| Obstipation | | | | | | | | | |
| 217 | 21 (9,7) | 196 (90,3) | 12,9 [2,8; NE] | 110 | 11 (10,0) | 99 (90,0) | 3,6 [1,4; NE] | 0,73 [0,34; 1,55] | 0,4094 |
| Diarrhoe | | | | | | | | | |
| 217 | 22 (10,1) | 195 (89,9) | 1,9 [0,8; 7,7] | 110 | 6 (5,5) | 104 (94,5) | 2,7 [0,8; NE] | 1,31 [0,47; 3,4] | 0,6016 |
| Finanzielle Probleme | | | | | | | | | |
| 217 | 48 (22,1) | 169 (77,9) | 18,7 [11,5; NE] | 110 | 32 (29,1) | 78 (70,9) | 2,9 [1,5; NE] | 0,53 [0,34; 0,85] | 0,0084 |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 konnte der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen, mit Ausnahme von „Dyspnoe“ im Placebo/CTx-Arm, für alle Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 geschätzt werden. Die kürzeste bzw. längste Zeitspanne bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte lag im Cemiplimab/CTx-Arm bei 1,9 Monaten für „Diarrhoe“ bzw. bei

26,7 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“. Im Placebo/CTx-Arm betrug die kürzeste Zeitspanne 2,7 Monate ebenfalls für „Diarrhoe“, die längste Zeitspanne wurde mit 8,5 Monaten für „Schmerz“ registriert. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für „Erschöpfung / Fatigue“, „Appetitverlust“ und „Finanzielle Probleme“ statistisch signifikant zugunsten von Placebo/CTx aus (Tabelle 4-42).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24, Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28, Abbildung 4-29, Abbildung 4-30, Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 dargestellt.

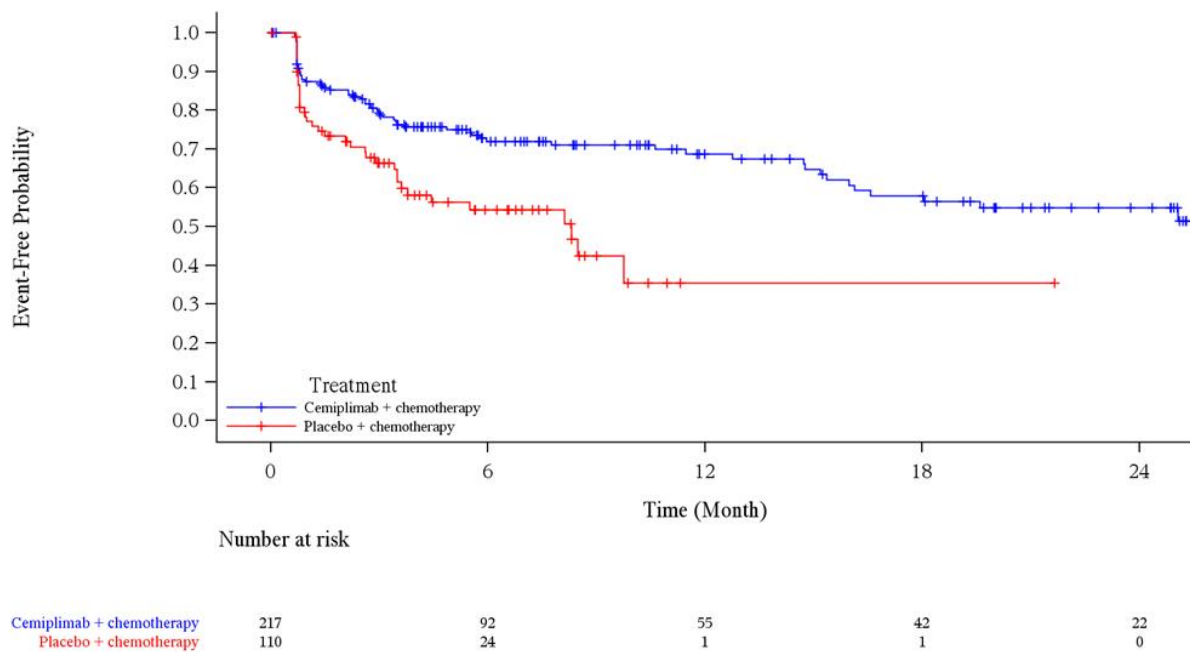


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

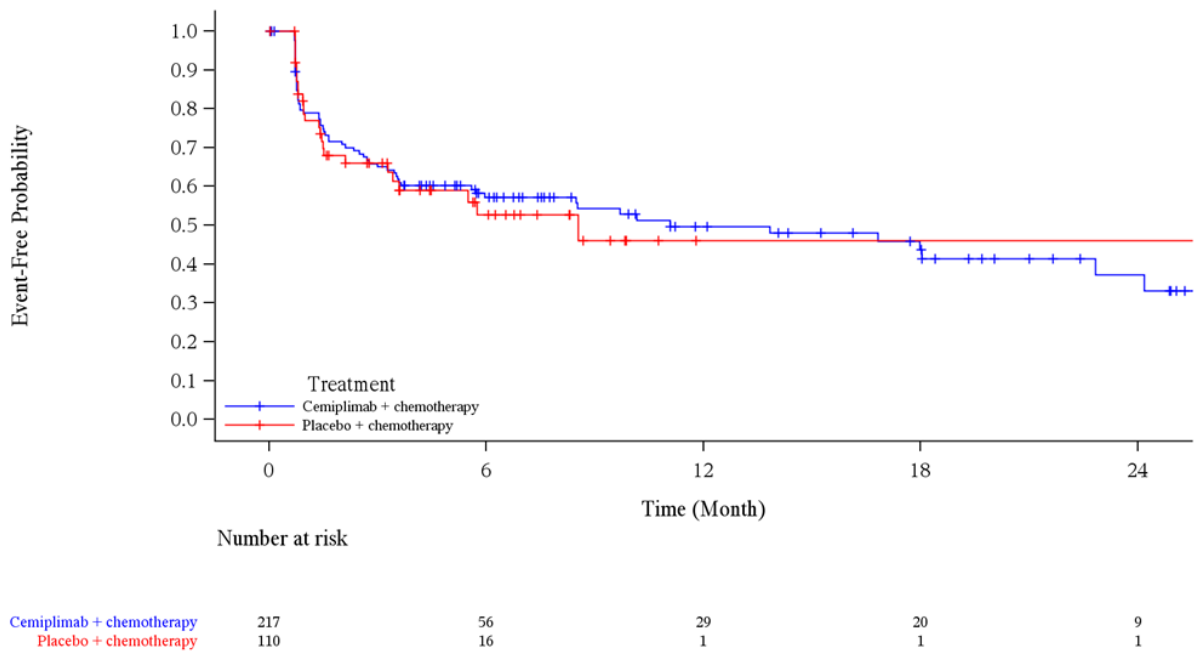


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

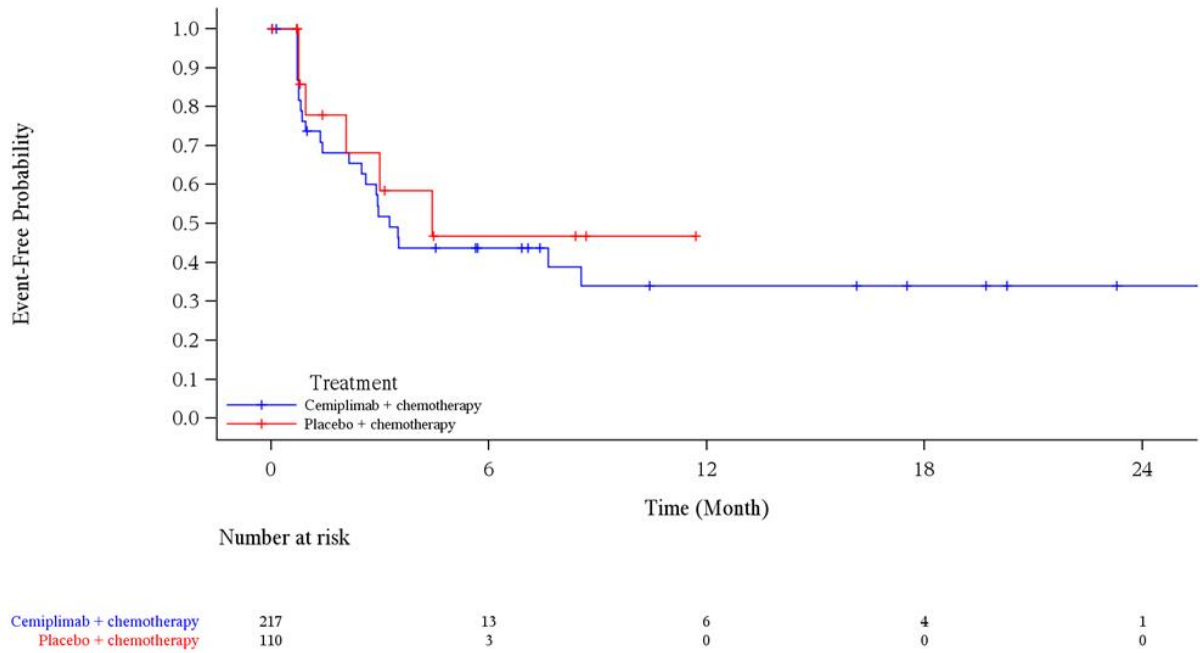


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

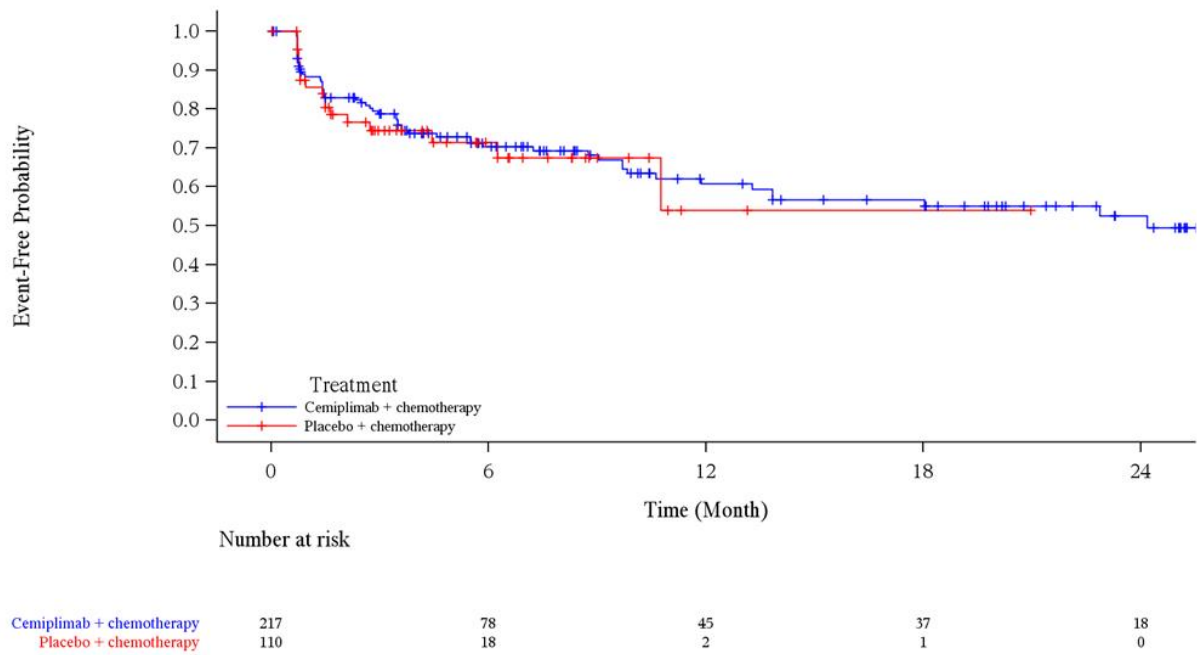


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

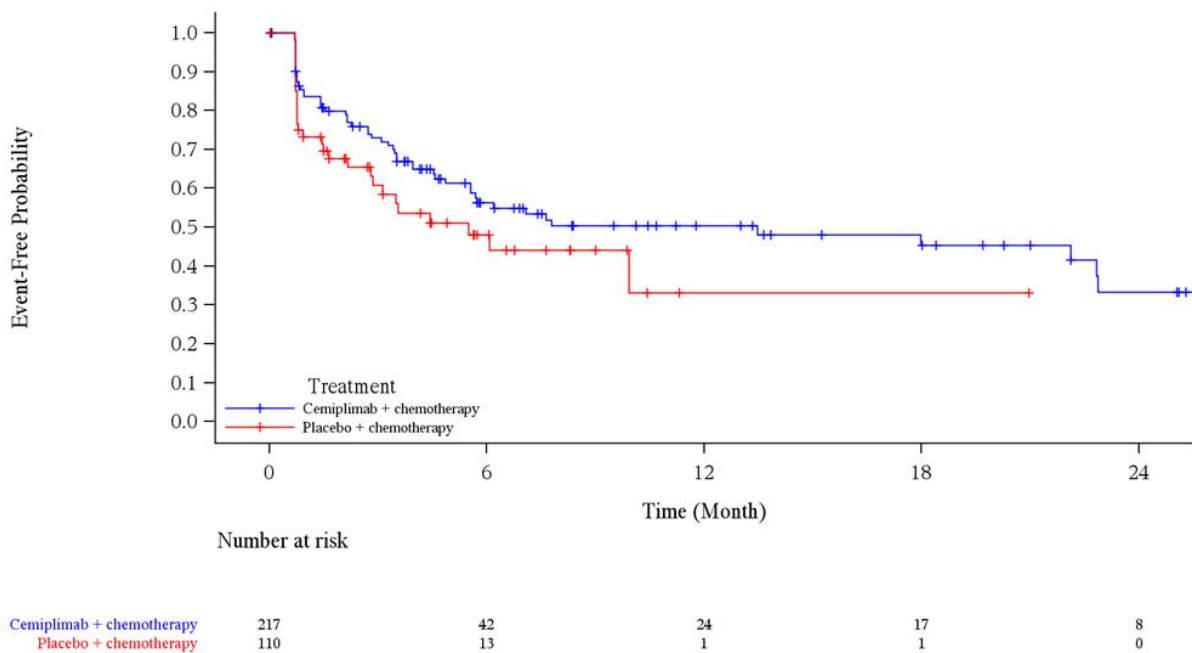


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

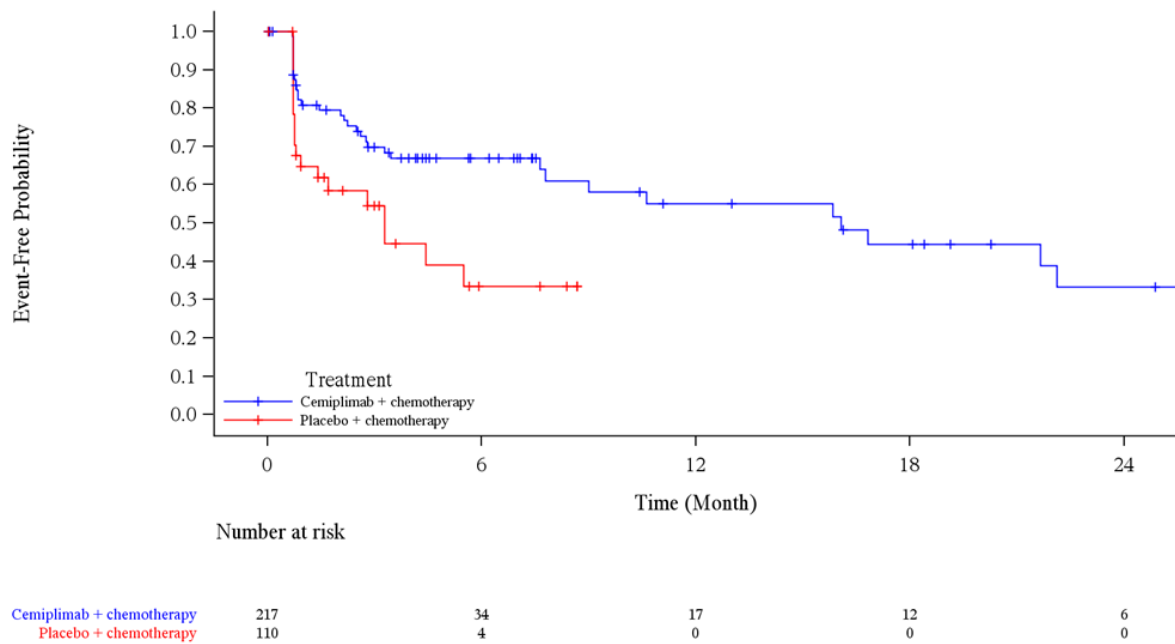
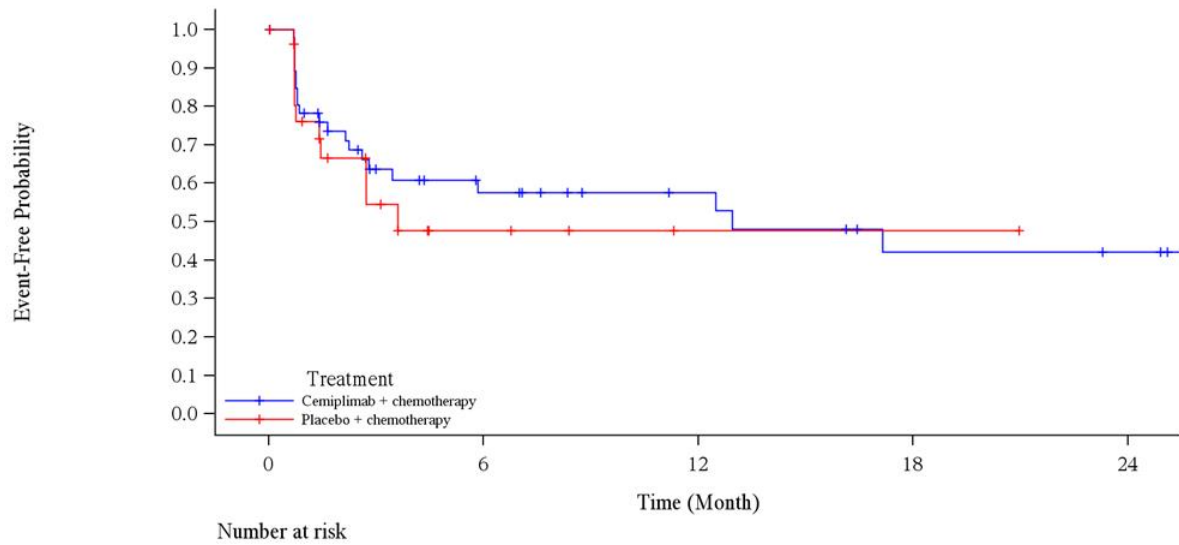


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a



| Treatment | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|---------------------------|-----|----|----|----|----|
| Cemiplimab + chemotherapy | 217 | 18 | 12 | 7 | 6 |
| Placebo + chemotherapy | 110 | 4 | 1 | 1 | 0 |

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

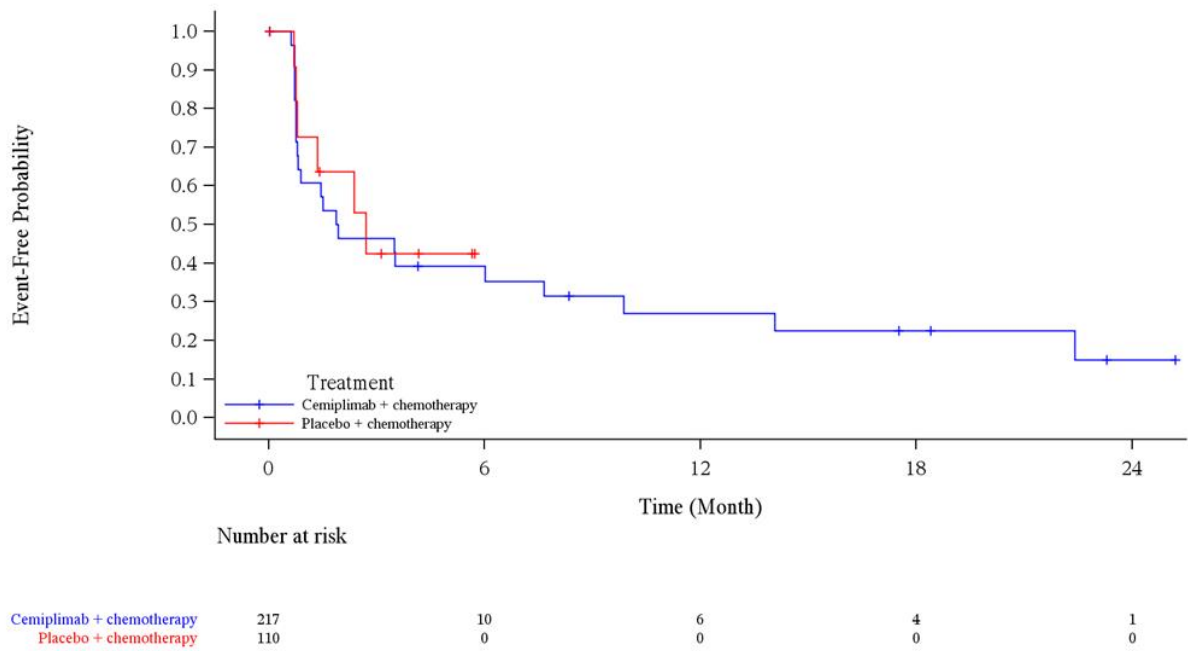


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

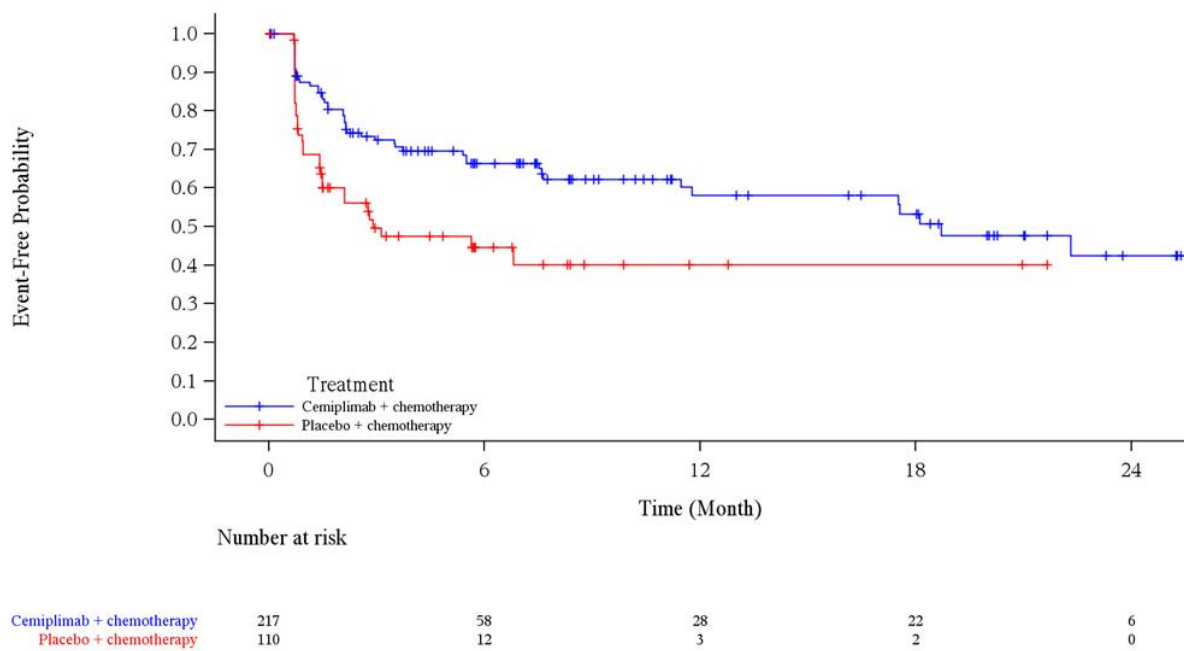


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.5.4 Dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | |
| 217 | 71 (32,7) | 146 (67,3) | NE [17,2; NE] | 110 | 36 (32,7) | 74 (67,3) | 16,1 [6,5; NE] | 0,61 [0,40; 0,92] | 0,0178 |
| Schmerz | | | | | | | | | |
| 217 | 39 (18,0) | 178 (82,0) | NE [27,0; NE] | 110 | 26 (23,6) | 84 (76,4) | NE [NE; NE] | 0,40 [0,23; 0,67] | 0,0005 |

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------|------------|--|-------------|-----------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | |
| 217 | 16 (7,4) | 201 (92,6) | NE [NE; NE] | 110 | 18 (16,4) | 92 (83,6) | NE [NE; NE] | 0,25 [0,12; 0,51] | 0,0001 |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 30 (13,8) | 187 (86,2) | NE [26,3; NE] | 110 | 21 (19,1) | 89 (80,9) | NE [11,8; NE] | 0,36 [0,20; 0,64] | 0,0007 |
| Schlaflosigkeit | | | | | | | | | |
| 217 | 40 (18,4) | 177 (81,6) | NE [NE; NE] | 110 | 8 (7,3) | 102 (92,7) | NE [NE; NE] | 1,42 [0,65; 3,09] | 0,3769 |
| Appetitverlust | | | | | | | | | |
| 217 | 34 (15,7) | 183 (84,3) | NE [NE; NE] | 110 | 17 (15,5) | 93 (84,5) | NE [12,8; NE] | 0,62 [0,34; 1,13] | 0,1190 |
| Obstipation | | | | | | | | | |
| 217 | 24 (11,1) | 193 (88,9) | NE [NE; NE] | 110 | 14 (12,7) | 96 (87,3) | NE [NE; NE] | 0,41 [0,21; 0,83] | 0,0132 |
| Diarrhoe | | | | | | | | | |
| 217 | 13 (6,0) | 204 (94,0) | NE [NE; NE] | 110 | 4 (3,6) | 106 (96,4) | NE [NE; NE] | 0,95 [0,26; 3,47] | 0,9355 |
| Finanzielle Probleme | | | | | | | | | |
| 217 | 31 (14,3) | 186 (85,7) | NE [NE; NE] | 110 | 10 (9,1) | 100 (90,9) | NE [NE; NE] | 0,91 [0,44; 1,91] | 0,8119 |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 konnte der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 mit Ausnahme von „Erschöpfung / Fatigue“ mit 16,1 Monaten im Placebo/CTx-Arm nicht geschätzt werden. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für „Erschöpfung / Fatigue“, „Schmerz“, „Übelkeit und Erbrechen“,

„Dyspnoe“ und „Obstipation“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab/CTx aus (Tabelle 4-43).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35, Abbildung 4-36, Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39, Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41 dargestellt.

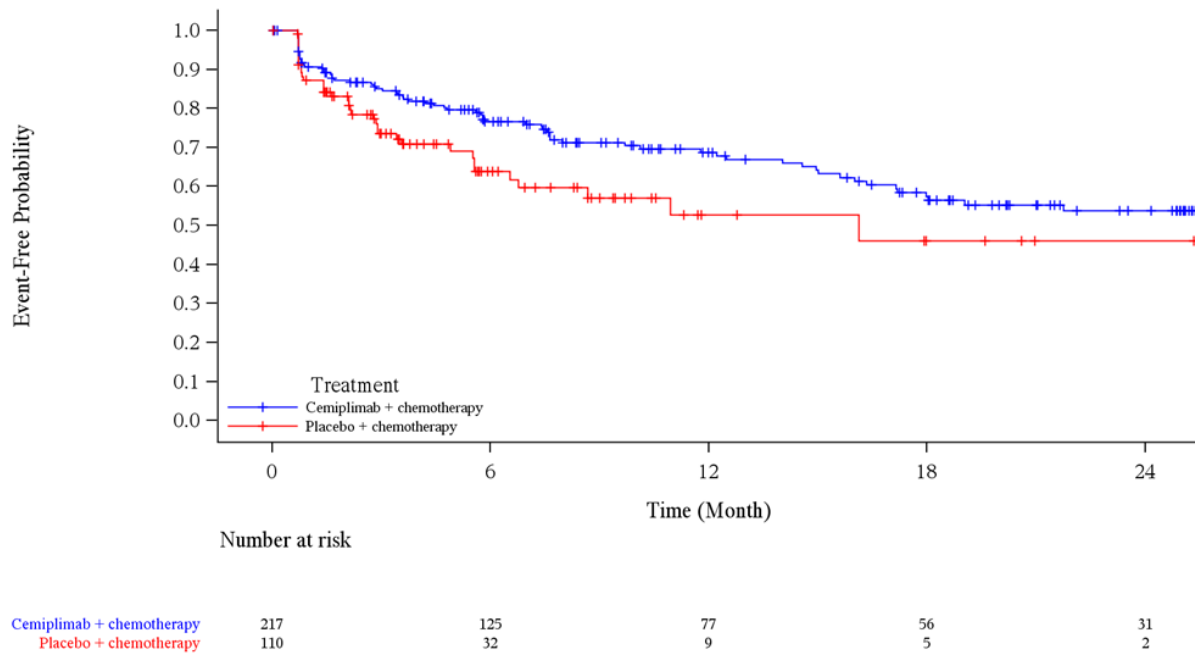


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

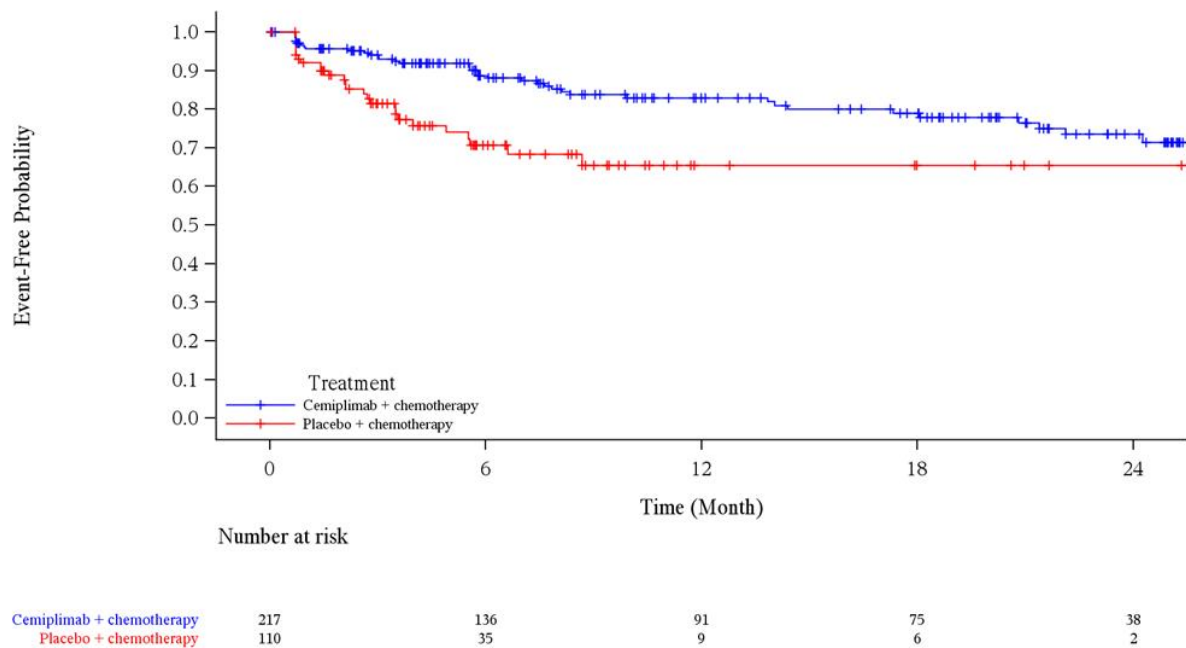


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

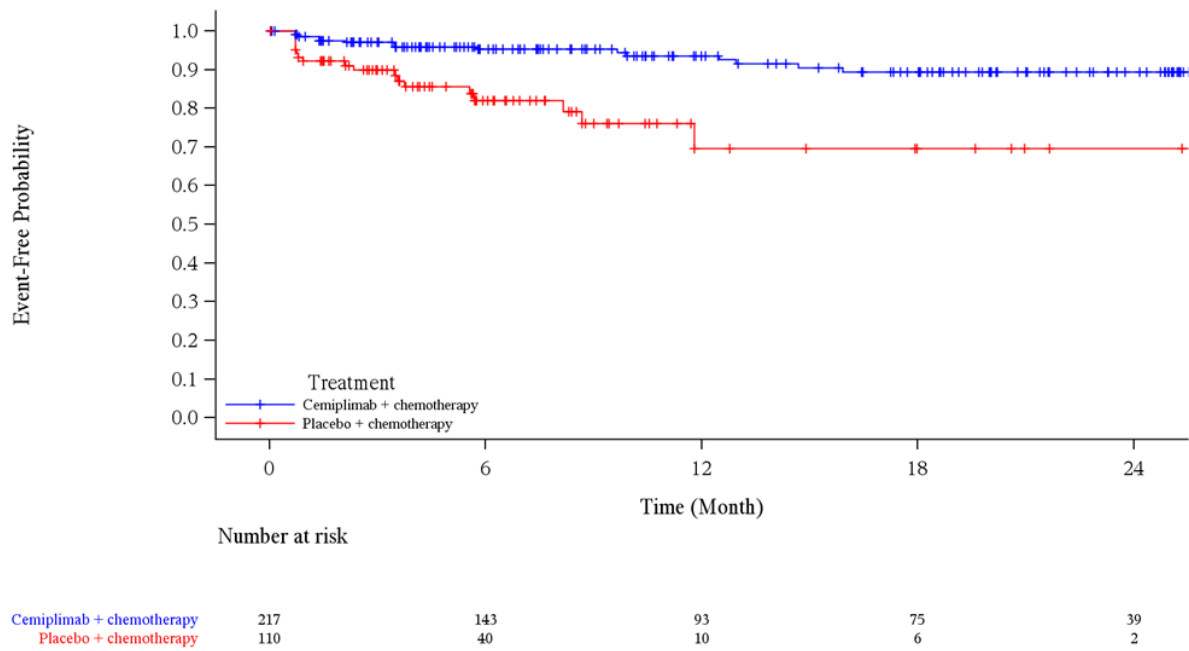


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

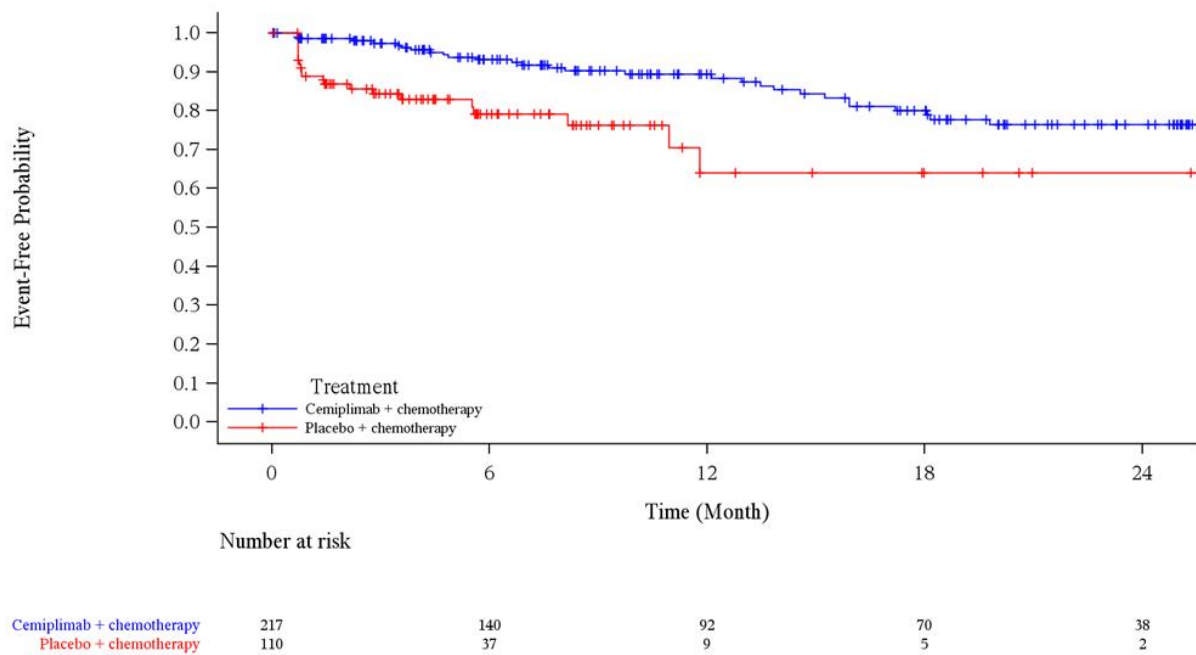


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

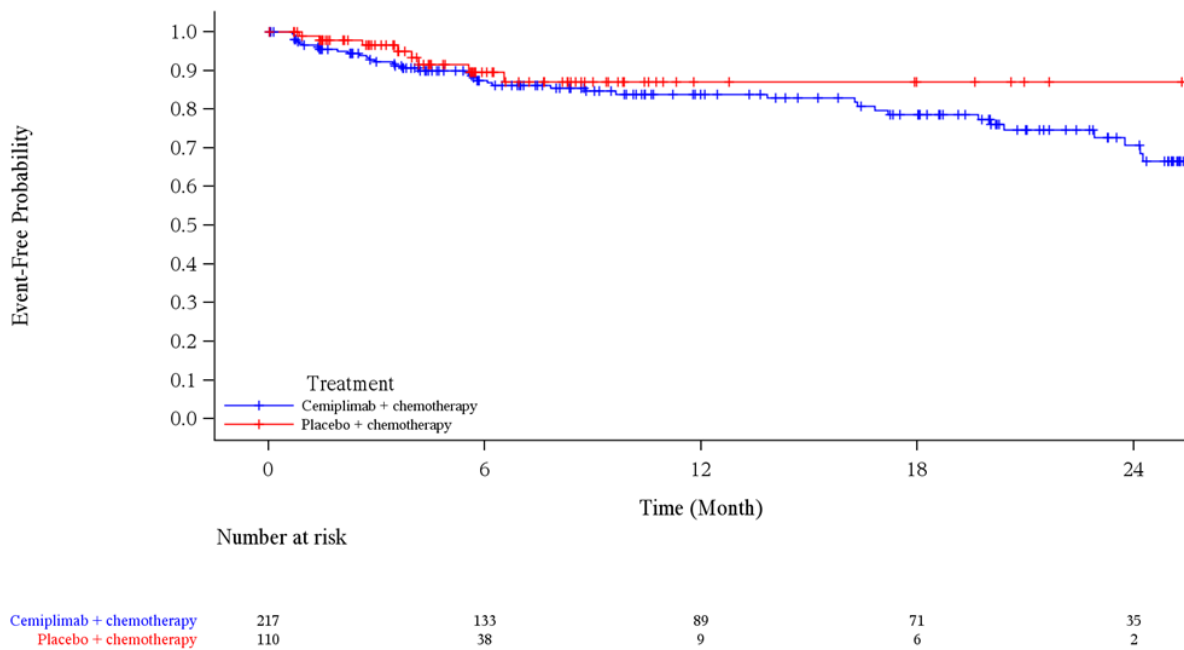


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

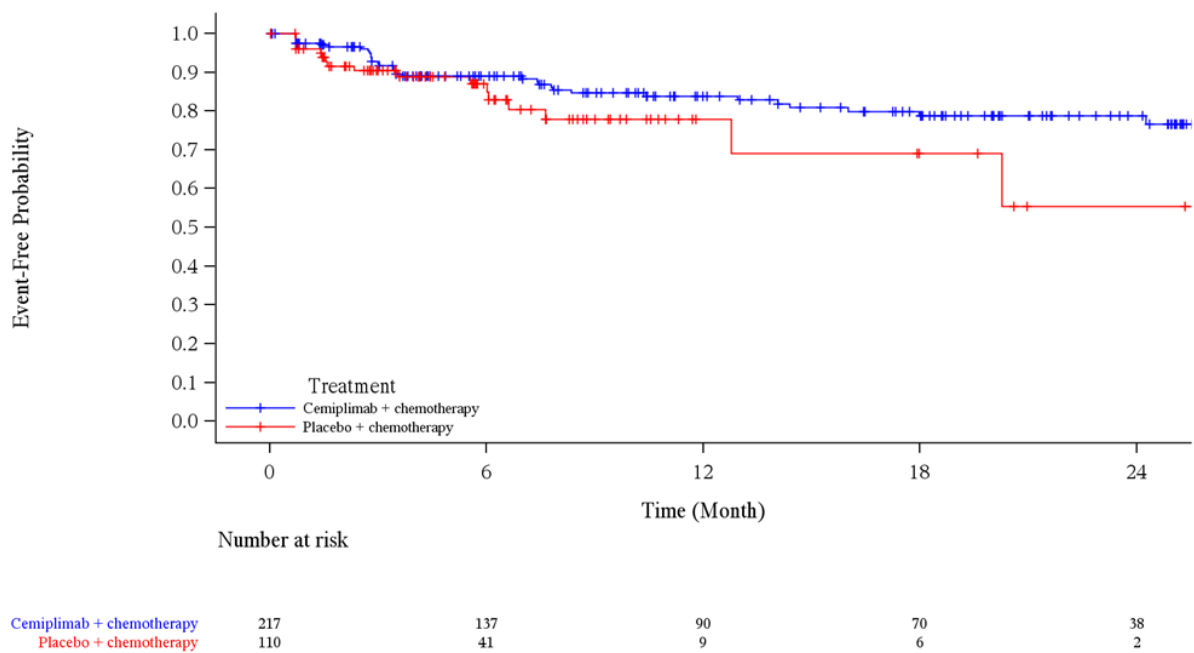


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

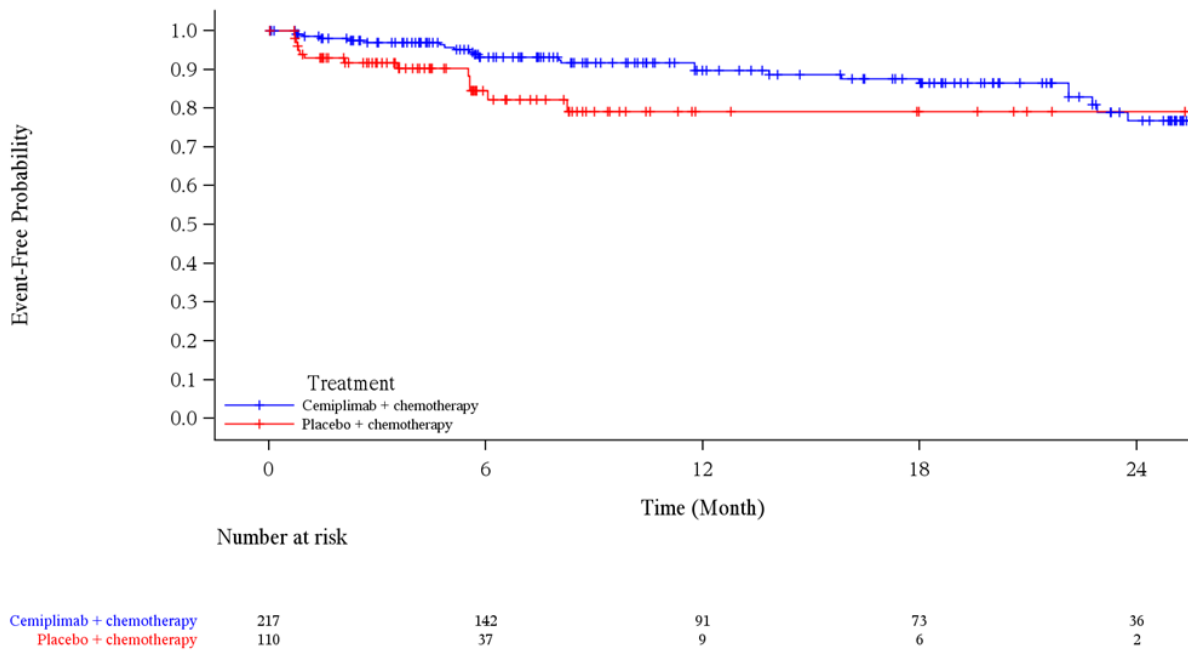


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

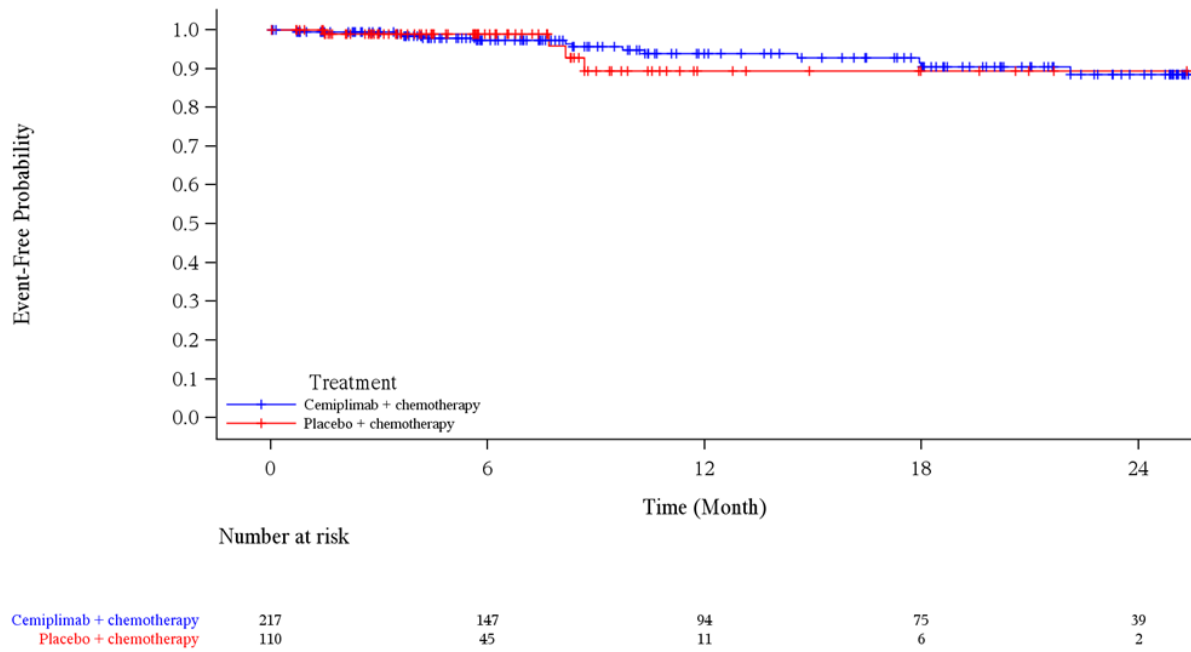


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

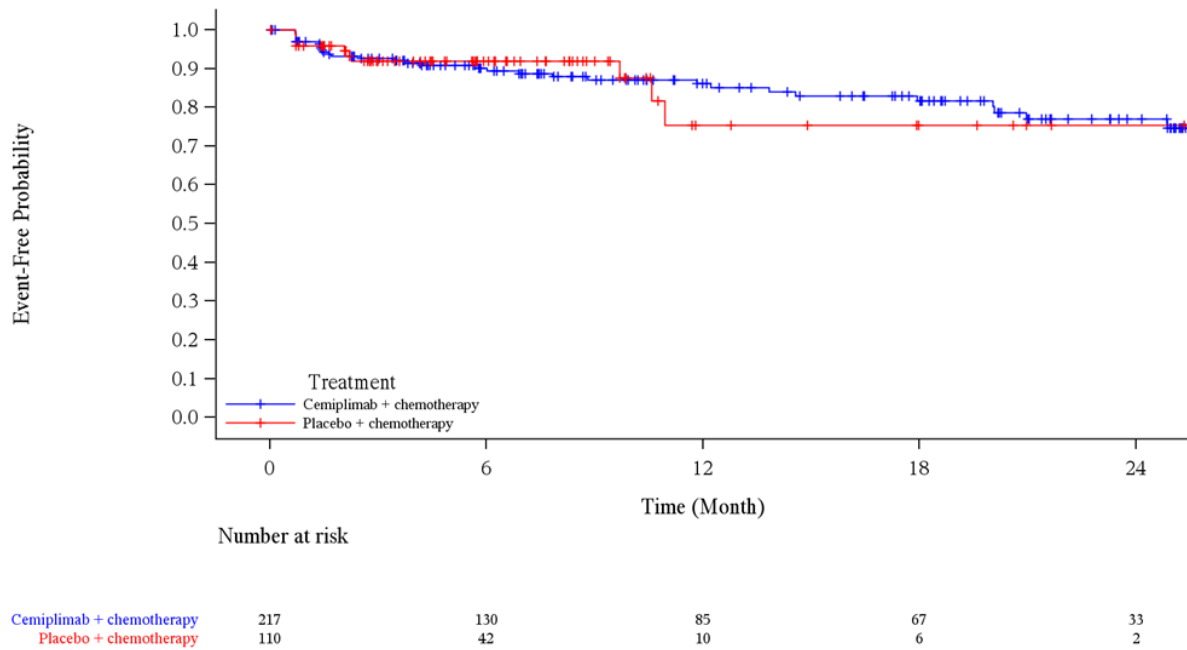


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

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

4.3.1.3.1.5.5 Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 34,4 (21,95) | | 103 | 36,4 (20,77) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 35,3 (19,63) | -1,47 (3,35) | 103/0 | 34,3 (19,13) | -3,42 (3,37) | 1,95 [-1,80; 5,70] 0,3068 | 0,12 [-0,11; 0,36] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 34,3 (19,65) | -2,07 (3,38) | 96/0 | 31,9 (17,75) | -4,79 (3,42) | 2,72 [-1,30; 6,73] 0,1839 | 0,16 [-0,08; 0,41] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 33,6 (19,31) | -2,61 (3,40) | 81/1 | 32,7 (21,27) | -3,44 (3,52) | 0,83 [-3,52; 5,18] 0,7085 | 0,05 [-0,21; 0,31] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 31,3 (19,87) | -4,76 (3,44) | 74/1 | 33,5 (21,26) | -1,93 (3,64) | -2,83 [-7,65; 1,98] 0,2480 | -0,16 [-0,43; 0,11] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 30,9 (19,77) | -4,74 (3,44) | 70/0 | 30,3 (20,63) | -4,91 (3,64) | 0,17 [-4,66; 5,00] 0,9437 | 0,01 [-0,27; 0,29] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 30,3 (22,29) | -5,43 (3,51) | 60/1 | 29,9 (21,04) | -4,67 (3,86) | -0,76 [-6,39; 4,88] 0,7920 | -0,04 [-0,33; 0,25] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 30,2 (21,96) | -3,13 (3,65) | 41/1 | 36,2 (28,83) | 2,57 (4,31) | -5,71 [-12,79; 1,38] 0,1140 | -0,28 [-0,62; 0,07] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 27,6 (19,19) | -4,58 (3,60) | 25/1 | 24,8 (24,20) | -3,95 (4,41) | -0,62 [-7,92; 6,67] 0,8660 | -0,04 [-0,46; 0,39] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 28,8 (19,98) | -3,18 (3,67) | 12/1 | 19,7 (19,85) | -4,23 (5,27) | 1,05 [-8,27; 10,37] 0,8243 | 0,06 [-0,51; 0,64] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|----------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 26,8 (20,53) | -4,55 (3,74) | 11/0 | 16,2 (20,71) | -8,19 (5,74) | 3,64 [-6,81; 14,08] 0,4922 | 0,22 [-0,41; 0,84] |
| Schmerz | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 22,4 (24,55) | | 103 | 23,9 (25,42) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 20,7 (21,25) | -1,41 (3,80) | 103/0 | 20,6 (22,29) | -2,29 (3,84) | 0,88 [-3,52; 5,28] 0,6945 | 0,05 [-0,19; 0,28] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 18,7 (22,58) | -3,19 (3,85) | 96/0 | 18,6 (21,20) | -3,04 (3,93) | -0,15 [-5,01; 4,70] 0,9506 | -0,01 [-0,25; 0,24] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 17,6 (20,48) | -4,52 (3,85) | 81/1 | 21,5 (24,07) | 0,28 (4,02) | -4,80 [-9,82; 0,23] 0,0614 | -0,25 [-0,51; 0,01] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 15,4 (18,73) | -6,70 (3,79) | 74/1 | 16,0 (19,84) | -4,51 (3,91) | -2,19 [-6,69; 2,30] 0,3373 | -0,13 [-0,40; 0,14] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 15,5 (19,41) | -6,25 (3,83) | 70/0 | 19,0 (24,46) | -1,75 (4,02) | -4,49 [-9,46; 0,48] 0,0761 | -0,25 [-0,53; 0,03] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 15,2 (19,40) | -6,75 (3,84) | 60/1 | 21,9 (22,47) | 1,14 (4,06) | -7,89 [-13,07; -2,71] 0,0029 | -0,44 [-0,74; -0,15] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 17,4 (21,18) | -3,48 (3,99) | 41/1 | 23,4 (28,53) | 2,43 (4,57) | -5,91 [-12,91; 1,08] 0,0972 | -0,29 [-0,64; 0,06] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 14,0 (17,91) | -4,95 (3,91) | 25/1 | 14,1 (18,07) | -0,59 (4,54) | -4,36 [-11,20; 2,48] 0,2098 | -0,27 [-0,70; 0,16] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 13,9 (20,36) | -4,17 (3,98) | 12/1 | 14,1 (20,24) | 0,55 (5,29) | -4,72 [-13,50; 4,06] 0,2897 | -0,31 [-0,89; 0,27] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 13,9 (20,53) | -3,64 (4,10) | 11/0 | 12,1 (22,47) | -2,09 (6,21) | -1,55 [-12,51; 9,41] 0,7804 | -0,09 [-0,71; 0,54] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------------|---------------------------|-------------|---|------------------------|-------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Übelkeit / Erbrechen | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 5,3 (14,14) | | 103 | 3,4 (8,53) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 8,3 (14,47) | 2,50 (2,50) | 103/0 | 4,9 (10,85) | -0,54 (2,55) | 3,03 [-0,13; 6,19] 0,0600 | 0,23 [-0,01; 0,46] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 8,5 (15,88) | 2,57 (2,54) | 96/0 | 5,9 (13,24) | 1,10 (2,64) | 1,46 [-2,12; 5,05] 0,4215 | 0,10 [-0,14; 0,34] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 8,8 (15,08) | 2,74 (2,56) | 81/1 | 7,1 (15,50) | 2,32 (2,73) | 0,42 [-3,40; 4,24] 0,8280 | 0,03 [-0,23; 0,29] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 6,0 (12,79) | 0,02 (2,53) | 74/1 | 6,7 (16,44) | 1,52 (2,70) | -1,51 [-5,17; 2,15] 0,4181 | -0,11 [-0,38; 0,16] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 5,1 (13,08) | -1,02 (2,49) | 70/0 | 4,3 (10,87) | -0,42 (2,62) | -0,60 [-3,89; 2,68] 0,7182 | -0,05 [-0,33; 0,23] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 5,0 (12,58) | -1,15 (2,47) | 60/1 | 4,4 (10,05) | -0,79 (2,60) | -0,36 [-3,56; 2,84] 0,8229 | -0,03 [-0,33; 0,26] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 5,0 (12,56) | -0,73 (2,53) | 41/1 | 6,7 (13,30) | 1,43 (2,83) | -2,16 [-6,24; 1,93] 0,2989 | -0,18 [-0,53; 0,16] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 4,3 (11,23) | -1,47 (2,52) | 25/1 | 5,8 (11,49) | -0,01 (2,89) | -1,46 [-5,74; 2,81] 0,5007 | -0,14 [-0,57; 0,28] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 4,2 (10,67) | -1,02 (2,52) | 12/1 | 3,8 (9,99) | -0,78 (3,36) | -0,24 [-5,62; 5,14] 0,9302 | -0,03 [-0,60; 0,55] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 3,9 (9,36) | -1,33 (2,51) | 11/0 | 1,5 (5,03) | -4,27 (3,47) | 2,94 [-2,60; 8,47] 0,2957 | 0,33 [-0,30; 0,96] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Dyspnoe | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 34,0 (26,61) | | 103 | 26,5 (24,41) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 28,7 (25,06) | -5,05 (4,17) | 103/0 | 26,9 (23,83) | -2,69 (4,21) | -2,36 [-7,15; 2,43] 0,3324 | -0,12 [-0,35; 0,12] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 27,0 (24,47) | -6,54 (4,21) | 96/0 | 22,2 (22,51) | -7,34 (4,28) | 0,80 [-4,34; 5,94] 0,7602 | 0,04 [-0,21; 0,28] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 26,4 (23,65) | -6,89 (4,23) | 81/1 | 22,0 (24,69) | -7,19 (4,40) | 0,30 [-5,22; 5,82] 0,9148 | 0,01 [-0,24; 0,27] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 25,8 (24,08) | -7,23 (4,25) | 74/1 | 20,9 (23,10) | -7,80 (4,48) | 0,57 [-5,23; 6,37] 0,8456 | 0,03 [-0,24; 0,29] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 25,0 (24,63) | -7,77 (4,24) | 70/0 | 20,5 (21,46) | -7,74 (4,48) | -0,02 [-5,82; 5,77] 0,9934 | 0,00 [-0,28; 0,27] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 23,2 (24,68) | -9,56 (4,29) | 60/1 | 20,2 (24,55) | -7,79 (4,63) | -1,77 [-8,15; 4,61] 0,5847 | -0,08 [-0,37; 0,21] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 23,9 (25,92) | -7,06 (4,44) | 41/1 | 29,4 (29,63) | -1,13 (5,18) | -5,93 [-14,10; 2,24] 0,1542 | -0,25 [-0,59; 0,10] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 19,5 (22,01) | -10,22 (4,39) | 25/1 | 25,6 (28,76) | -4,45 (5,32) | -5,78 [-14,36; 2,81] 0,1858 | -0,28 [-0,71; 0,14] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 24,2 (26,18) | -5,30 (4,56) | 12/1 | 15,4 (25,88) | -5,68 (6,78) | 0,37 [-11,74; 12,49] 0,9514 | 0,02 [-0,56; 0,59] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 23,0 (26,74) | -6,14 (4,71) | 11/0 | 21,2 (34,23) | 0,67 (7,57) | -6,81 [-20,86; 7,24] 0,3396 | -0,30 [-0,93; 0,33] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Schlaflosigkeit | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 24,5 (27,26) | | 103 | 27,2 (28,29) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 207/0 | 24,5 (26,32) | -1,21 (4,58) | 102/0 | 22,9 (25,25) | -4,16 (4,65) | 2,95 [-2,62; 8,53] 0,2979 | 0,13 [-0,11; 0,36] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 22,1 (26,00) | -3,33 (4,61) | 96/0 | 17,7 (22,66) | -8,22 (4,70) | 4,90 [-0,96; 10,75] 0,1007 | 0,20 [-0,04; 0,45] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 22,0 (25,23) | -3,58 (4,56) | 81/1 | 17,9 (22,95) | -8,43 (4,70) | 4,85 [-0,75; 10,44] 0,0892 | 0,22 [-0,04; 0,48] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 21,5 (26,91) | -4,28 (4,62) | 74/1 | 16,0 (22,83) | -9,18 (4,84) | 4,90 [-1,30; 11,1] 0,1211 | 0,21 [-0,06; 0,48] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 18,5 (24,97) | -6,94 (4,59) | 70/0 | 14,3 (22,39) | -10,73 (4,83) | 3,79 [-2,29; 9,87] 0,2209 | 0,17 [-0,10; 0,45] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 20,6 (23,30) | -5,11 (4,62) | 60/1 | 19,1 (25,43) | -6,81 (4,94) | 1,70 [-4,78; 8,19] 0,6055 | 0,08 [-0,22; 0,37] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 17,0 (24,11) | -6,89 (4,67) | 41/1 | 18,3 (27,74) | -6,63 (5,20) | -0,25 [-7,68; 7,17] 0,9466 | -0,01 [-0,36; 0,33] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 14,9 (22,99) | -8,30 (4,68) | 25/1 | 14,1 (19,26) | -7,85 (5,48) | -0,45 [-8,76; 7,86] 0,9149 | -0,02 [-0,45; 0,40] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 16,7 (24,71) | -6,05 (4,79) | 12/1 | 12,8 (16,88) | -8,10 (6,77) | 2,05 [-9,49; 13,59] 0,7254 | 0,10 [-0,48; 0,68] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 16,7 (24,61) | -6,60 (4,84) | 11/0 | 9,1 (15,57) | -12,36 (7,25) | 5,76 [-6,91; 18,43] 0,3699 | 0,28 [-0,34; 0,91] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Appetitverlust | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 17,0 (24,73) | | 103 | 17,5 (25,50) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 17,9 (24,49) | -0,20 (4,35) | 103/0 | 14,6 (21,22) | -3,64 (4,39) | 3,44 [-1,59; 8,48] 0,1795 | 0,16 [-0,08; 0,40] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 16,4 (25,49) | -1,11 (4,40) | 96/0 | 13,2 (21,89) | -3,89 (4,50) | 2,78 [-2,80; 8,36] 0,3278 | 0,12 [-0,12; 0,36] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 16,6 (24,39) | -0,98 (4,40) | 81/1 | 14,6 (23,48) | -2,07 (4,58) | 1,10 [-4,64; 6,83] 0,7071 | 0,05 [-0,21; 0,31] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 13,3 (20,88) | -4,02 (4,37) | 74/1 | 14,2 (23,36) | -2,87 (4,56) | -1,16 [-6,74; 4,42] 0,6833 | -0,06 [-0,32; 0,21] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 14,4 (22,31) | -2,25 (4,39) | 70/0 | 11,4 (19,57) | -4,57 (4,60) | 2,32 [-3,43; 8,07] 0,4279 | 0,11 [-0,17; 0,39] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 13,7 (20,42) | -3,17 (4,36) | 60/1 | 11,5 (20,08) | -4,94 (4,57) | 1,77 [-3,84; 7,38] 0,5356 | 0,09 [-0,20; 0,39] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 12,5 (21,65) | -2,18 (4,51) | 41/1 | 17,5 (27,78) | 1,06 (5,13) | -3,23 [-10,91; 4,44] 0,4071 | -0,14 [-0,49; 0,20] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 9,2 (17,90) | -3,06 (4,44) | 25/1 | 9,0 (15,08) | -4,71 (5,04) | 1,65 [-5,65; 8,95] 0,6554 | 0,10 [-0,33; 0,52] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 10,5 (21,99) | -1,01 (4,61) | 12/1 | 10,3 (16,01) | -1,20 (6,49) | 0,19 [-10,88; 11,26] 0,9730 | 0,01 [-0,57; 0,59] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 11,1 (19,99) | -1,63 (4,6) | 11/0 | 12,1 (22,47) | -3,89 (6,77) | 2,26 [-9,41; 13,93] 0,7022 | 0,12 [-0,51; 0,75] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Obstipation | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 10,4 (22,02) | | 103 | 11,0 (21,08) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 11,8 (21,90) | -0,30 (3,79) | 103/0 | 13,6 (23,54) | 1,29 (3,85) | -1,59 [-6,25; 3,07] 0,5026 | -0,08 [-0,32; 0,16] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 11,8 (22,39) | -0,23 (3,80) | 96/0 | 12,5 (22,30) | 1,03 (3,89) | -1,26 [-6,10; 3,58] 0,6090 | -0,06 [-0,31; 0,18] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 12,2 (21,90) | 0,19 (3,83) | 81/1 | 13,4 (24,49) | 1,99 (4,04) | -1,80 [-7,11; 3,50] 0,5033 | -0,09 [-0,35; 0,17] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 10,0 (19,43) | -2,06 (3,79) | 74/1 | 10,7 (22,03) | -1,32 (3,97) | -0,73 [-5,67; 4,20] 0,7709 | -0,04 [-0,31; 0,23] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 9,0 (17,52) | -2,42 (3,73) | 70/0 | 10,0 (19,12) | -1,44 (3,85) | -0,98 [-5,36; 3,41] 0,6603 | -0,06 [-0,34; 0,21] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 9,9 (19,79) | -1,43 (3,82) | 60/1 | 13,7 (23,86) | 1,89 (4,09) | -3,33 [-8,75; 2,09] 0,2280 | -0,18 [-0,47; 0,11] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 10,8 (20,46) | -0,30 (3,85) | 41/1 | 13,5 (23,35) | 0,93 (4,27) | -1,23 [-7,31; 4,84] 0,6893 | -0,07 [-0,41; 0,27] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 9,7 (19,11) | -1,49 (3,89) | 25/1 | 16,7 (21,60) | 5,67 (4,64) | -7,16 [-14,39; 0,07] 0,0523 | -0,42 [-0,85; 0,01] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 9,1 (19,35) | -2,37 (3,95) | 12/1 | 15,4 (25,88) | 4,18 (5,43) | -6,55 [-15,73; 2,62] 0,1604 | -0,41 [-0,99; 0,17] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 9,5 (18,11) | -2,04 (3,91) | 11/0 | 15,2 (27,34) | 4,43 (5,46) | -6,47 [-15,54; 2,60] 0,1605 | -0,44 [-1,07; 0,19] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|-------------|---|------------------------|-------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Diarrhoe | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 5,4 (14,70) | | 103 | 3,9 (11,72) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 6,7 (17,84) | 4,32 (2,26) | 103/0 | 4,9 (15,77) | 3,09 (2,43) | 1,23 [-2,51; 4,96] 0,5185 | 0,08 [-0,16; 0,31] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 5,0 (14,08) | 2,64 (2,16) | 96/0 | 3,5 (10,24) | 1,59 (2,24) | 1,05 [-1,94; 4,04] 0,4896 | 0,09 [-0,16; 0,33] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 5,4 (13,64) | 3,06 (2,26) | 81/1 | 6,5 (18,47) | 4,43 (2,51) | -1,37 [-5,25; 2,52] 0,4892 | -0,09 [-0,35; 0,17] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/4 | 4,3 (12,68) | 2,17 (2,18) | 74/1 | 3,6 (11,72) | 1,67 (2,36) | 0,49 [-2,81; 3,80] 0,7688 | 0,04 [-0,23; 0,31] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 5,3 (14,98) | 3,06 (2,23) | 70/0 | 4,3 (11,24) | 2,56 (2,49) | 0,50 [-3,27; 4,27] 0,7950 | 0,04 [-0,24; 0,31] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 4,7 (12,22) | 2,56 (2,16) | 60/1 | 1,1 (5,99) | -1,11 (2,34) | 3,67 [0,46; 6,88] 0,0252 | 0,33 [0,04; 0,63] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 4,9 (14,28) | 2,58 (2,26) | 41/1 | 3,2 (9,90) | 1,31 (2,71) | 1,27 [-3,18; 5,71] 0,5748 | 0,10 [-0,25; 0,44] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 3,7 (10,52) | 1,67 (2,20) | 25/1 | 3,8 (10,86) | 2,13 (2,68) | -0,46 [-4,74; 3,82] 0,8320 | -0,05 [-0,47; 0,38] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 3,6 (11,35) | 1,52 (2,23) | 12/1 | 0,0 (0,00) | -0,41 (3,13) | 1,92 [-3,41; 7,26] 0,4774 | 0,21 [-0,37; 0,78] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 5,9 (14,57) | 3,97 (2,46) | 11/0 | 0,0 (0,00) | -3,73 (4,53) | 7,70 [-0,95; 16,35] 0,0806 | 0,55 [-0,08; 1,18] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Finanzielle Probleme | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 31,1 (32,02) | | 103 | 33,3 (32,67) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 27,1 (27,96) | -4,21 (4,51) | 103/0 | 26,5 (27,76) | -5,99 (4,54) | 1,78 [-3,36; 6,92] 0,4966 | 0,08 [-0,15; 0,32] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 27,1 (29,02) | -4,02 (4,56) | 96/0 | 24,0 (26,36) | -8,03 (4,65) | 4,01 [-1,68; 9,69] 0,1664 | 0,17 [-0,07; 0,42] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 28,3 (30,26) | -3,13 (4,62) | 81/1 | 24,4 (28,23) | -6,24 (4,83) | 3,11 [-3,25; 9,48] 0,3365 | 0,13 [-0,13; 0,39] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 28,9 (29,78) | -2,12 (4,64) | 74/1 | 24,0 (27,71) | -6,22 (4,92) | 4,10 [-2,58; 10,77] 0,2278 | 0,16 [-0,10; 0,43] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 27,6 (29,44) | -3,36 (4,63) | 70/0 | 22,4 (26,45) | -8,55 (4,93) | 5,19 [-1,45; 11,83] 0,1253 | 0,22 [-0,06; 0,49] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 28,0 (29,26) | -3,13 (4,62) | 60/1 | 16,4 (23,27) | -14,29 (4,95) | 11,16 [4,45; 17,87] 0,0012 | 0,49 [0,19; 0,78] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 26,2 (30,55) | -3,20 (4,72) | 41/1 | 19,8 (26,61) | -8,64 (5,37) | 5,43 [-2,71; 13,57] 0,1897 | 0,23 [-0,12; 0,57] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 23,9 (27,73) | -4,94 (4,76) | 25/1 | 16,7 (23,57) | -11,49 (5,81) | 6,56 [-2,99; 16,10] 0,1771 | 0,29 [-0,14; 0,72] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 19,9 (25,80) | -5,66 (4,76) | 12/1 | 12,8 (21,68) | -16,98 (6,57) | 11,31 [0,24; 22,39] 0,0453 | 0,59 [0,00; 1,17] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 20,4 (24,32) | -5,96 (4,75) | 11/0 | 12,1 (22,47) | -17,08 (6,69) | 11,12 [-0,22; 22,46] 0,0546 | 0,61 [-0,02; 1,24] |
| Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF. | | | | | | | | |
| a: Die abhängige Variable für das MMRM ist die Veränderung der Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Prädiktoren sind die entsprechenden Ausgangswerte, Behandlung, Visite, geografische Region, Histologie, Behandlung zur Visite und Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite. | | | | | | | | |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|---------------------------|----------|---|------------------------|----------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 fielen die mittels MMRM-Analysen berechneten Veränderungen der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline in beiden Studienarmen vergleichbar aus. Statistisch signifikante Unterschiede wurden lediglich für „Schmerz“ in Zyklus 9 zugunsten von Cemiplimab/CTx sowie für „Diarrhoe“ ebenfalls in Zyklus 9 und „Finanzielle Probleme“ in den Zyklen 9 und 18 zugunsten von Placebo/CTx berichtet. Für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 ergaben sich für die betrachteten Zyklen 2 bis 21 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-44).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-42, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-47, Abbildung 4-48, Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50 dargestellt.

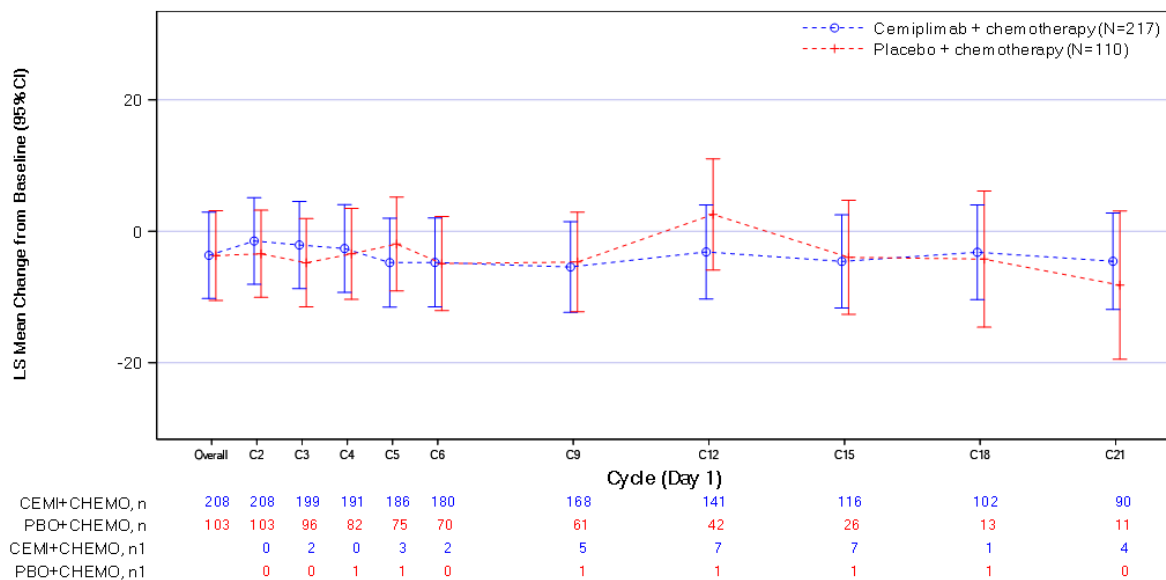


Abbildung 4-42: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

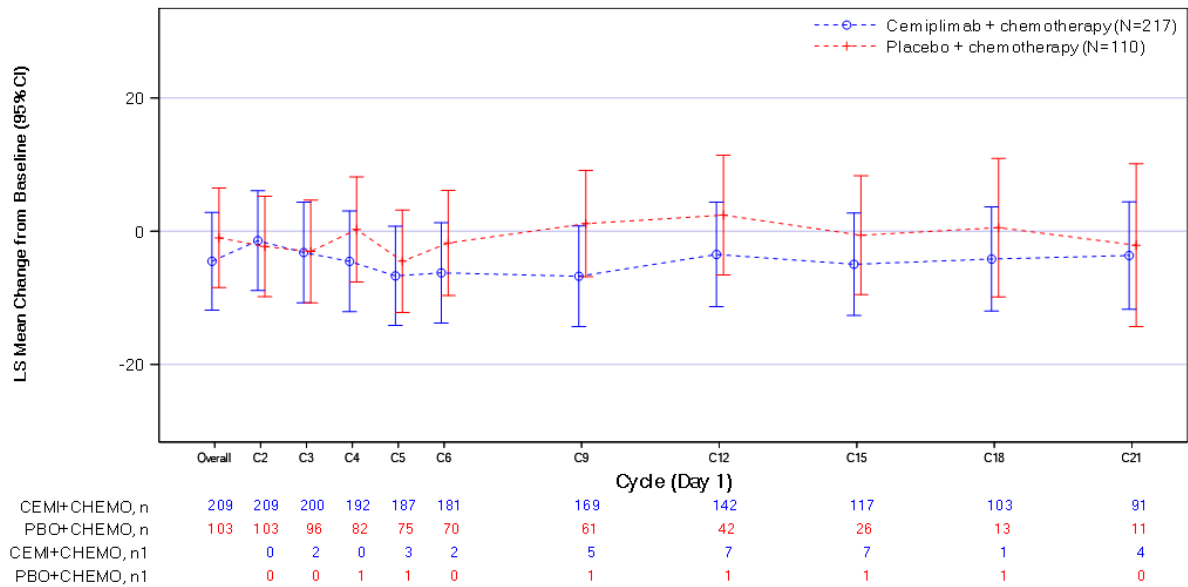


Abbildung 4-43: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
 Quelle: Regeneron 2023a

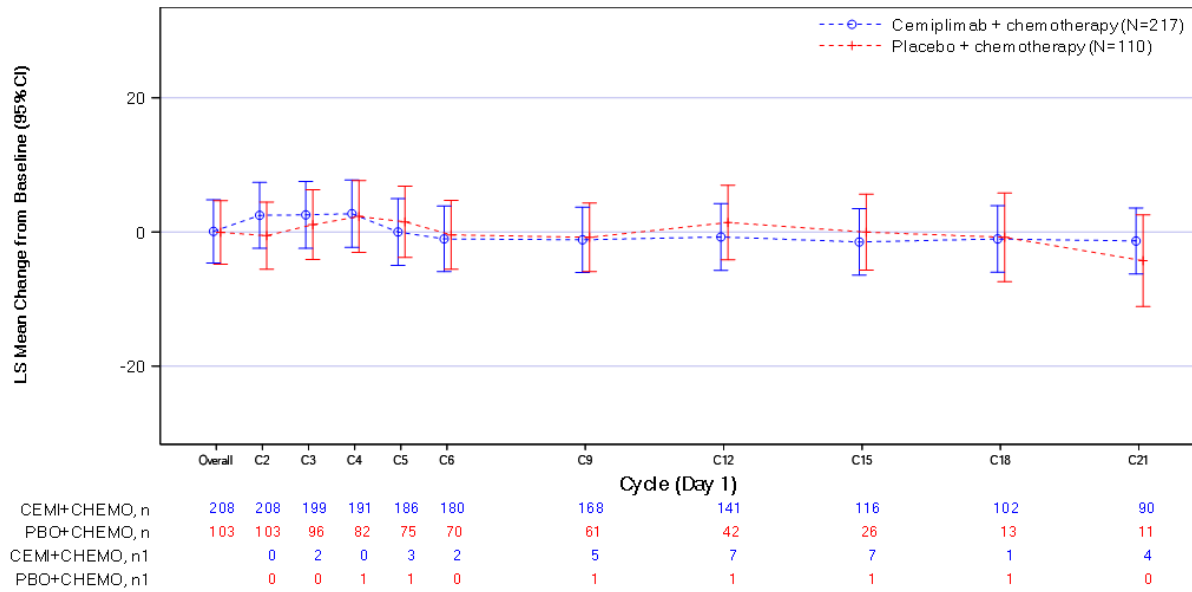


Abbildung 4-44: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

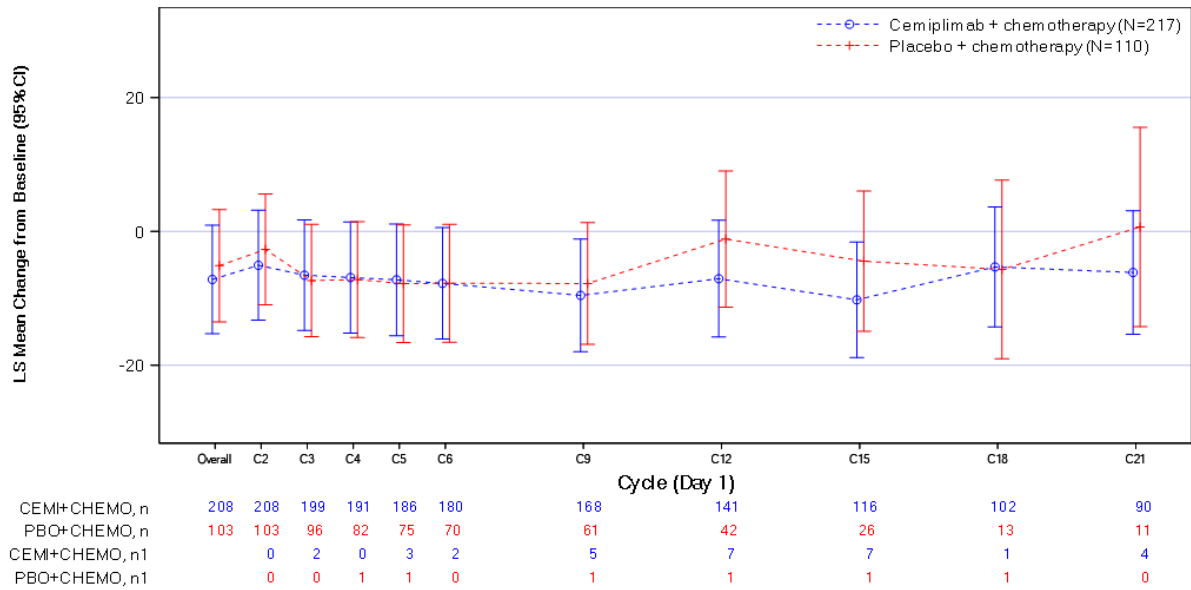


Abbildung 4-45: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

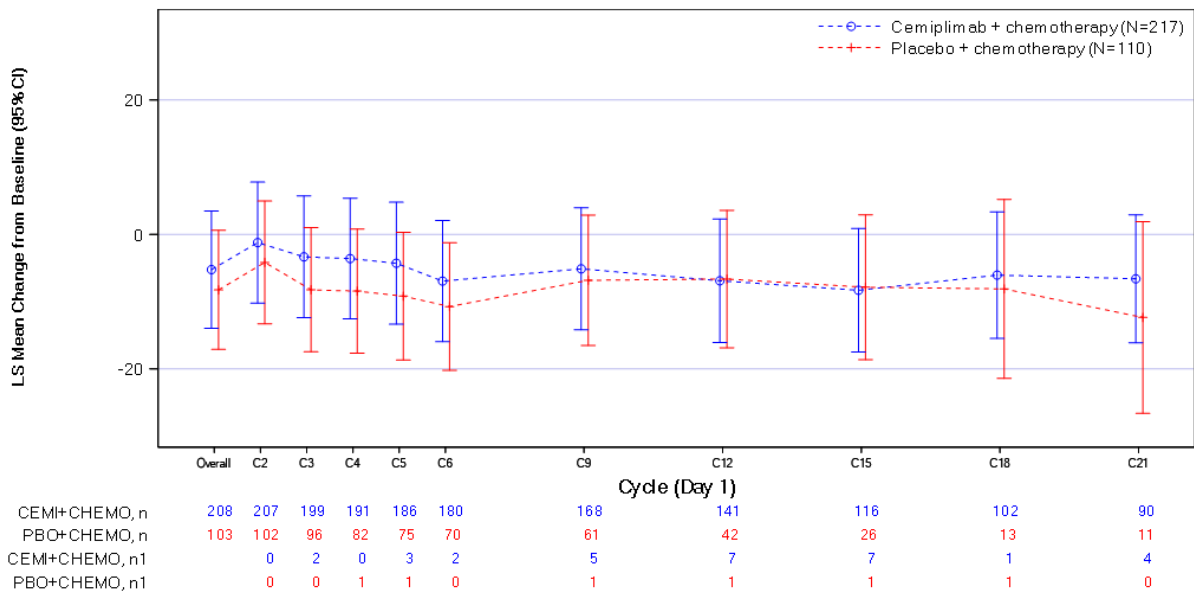


Abbildung 4-46: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

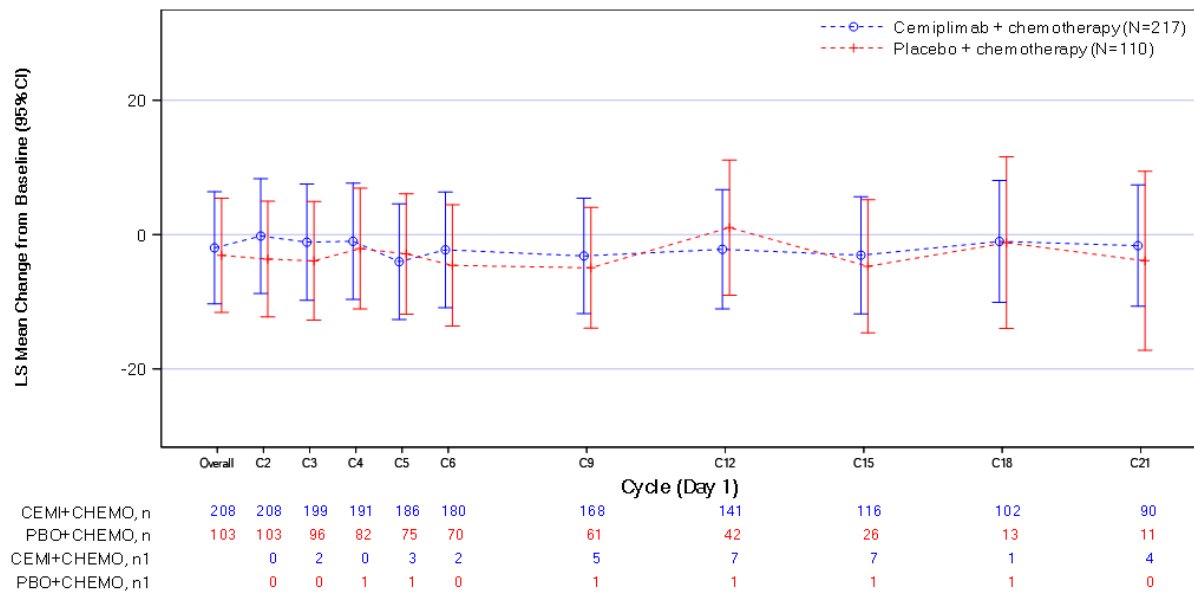


Abbildung 4-47: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

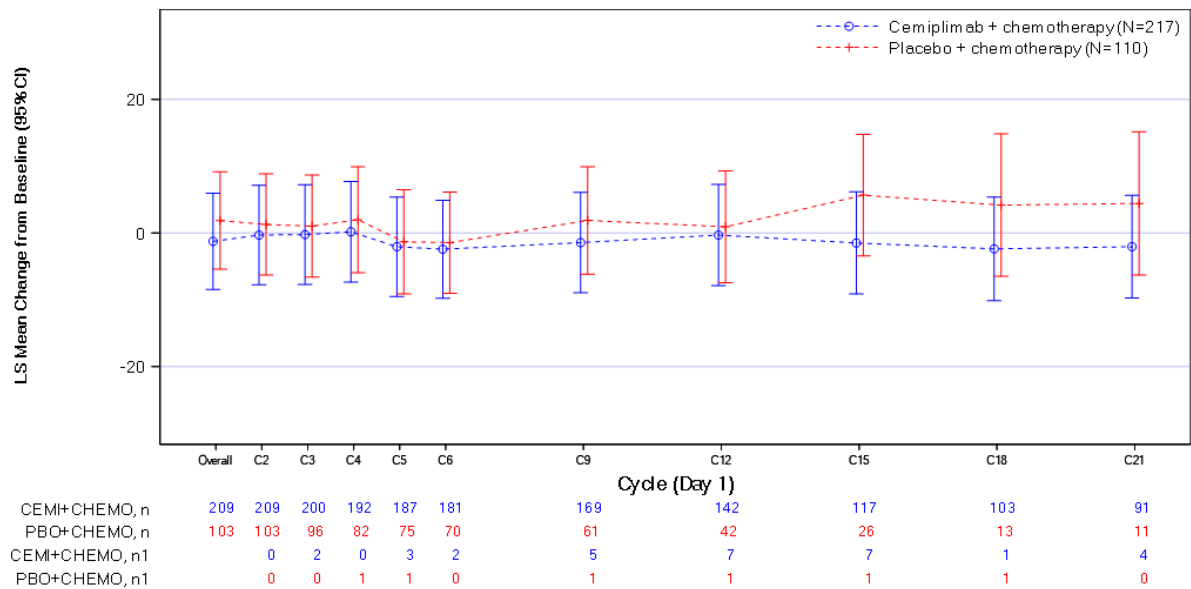


Abbildung 4-48: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

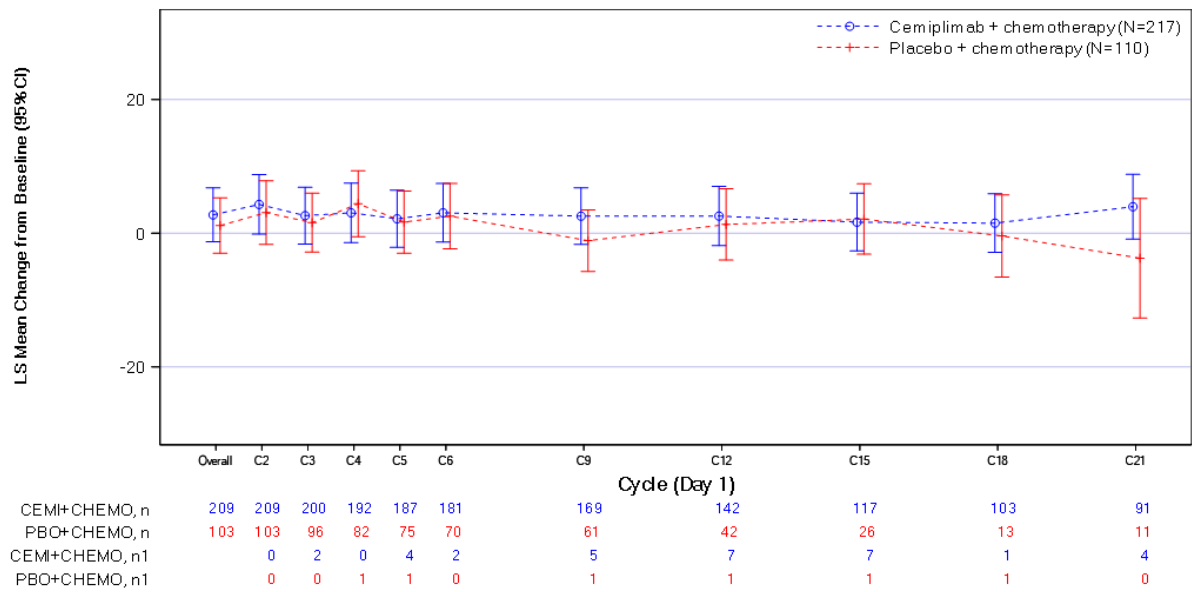


Abbildung 4-49: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

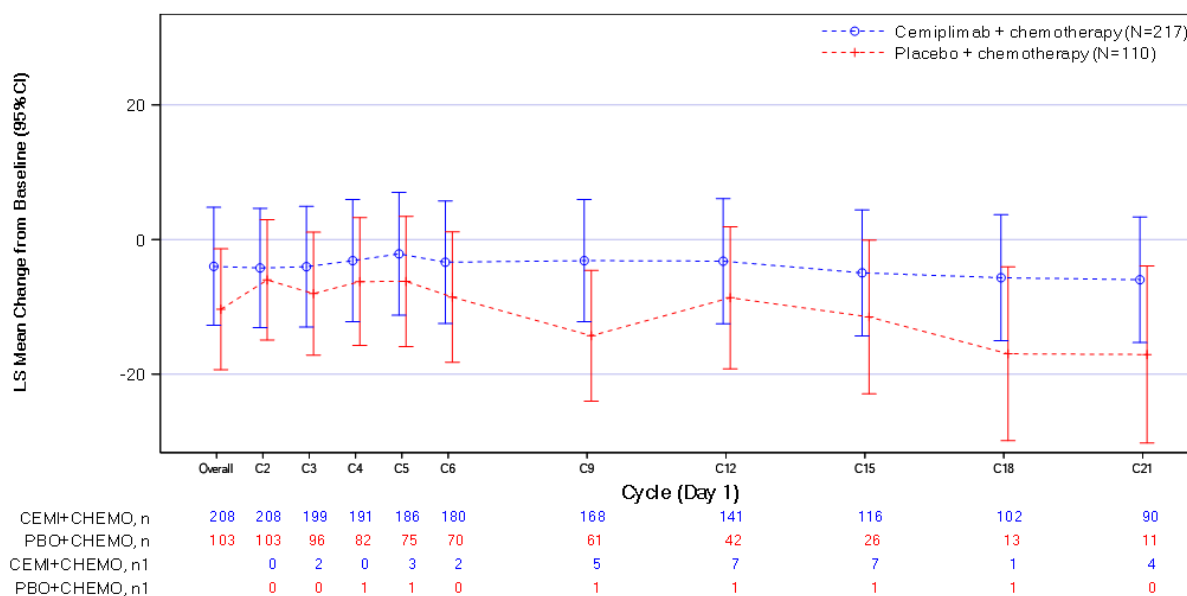


Abbildung 4-50: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>Der EORTC QLQ-LC13 stellt das lungenkrebspezifische Modul zum Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 dar. Er beinhaltet 13 Fragen, mit denen der Patient seine Symptome und behandlungsbedingten Probleme während der vergangenen Woche bewertet. Die Fragen adressieren die folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Husten (1 Frage) • Hämoptoe (1 Frage) • Dyspnoe (3 Fragen) • Behandlungsbedingte Symptome (je 1 Frage) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mundschmerzen ○ Dysphagie ○ Periphere Neuropathie ○ Alopezie • Schmerzen (je 1 Frage) <ul style="list-style-type: none"> ○ Brust ○ Arm/Schulter ○ Andere <p>Wie beim Kernfragebogen werden die einzelnen Fragen mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem schlechteren Patientenempfinden.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen, anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus sowie einmal in der Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC QLQ-C30 und seine Ergänzungsmodule, wie den EORTC QLQ-LC13, und stellt das Response-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline • Erste Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline • Dauerhafte Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verbesserung um mindestens ≥ 10 Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verschlechterung um mindestens ≥ 10 Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. <p>Für erste Verbesserung und erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für dauerhafte Verbesserung und dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.</p> <p>Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Es wurden MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie SMD (Hedges' g) mit 95 %-KI bestimmt. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Darüber hinaus wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten mit Werten in jedem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, für die zum Datenschnitt 14. Juni 2022 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.</p> |
| <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MID: Minimale bedeutsame Differenz (<i>minimal important difference</i>); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>mixed model repeated measures</i>); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | nein | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 wird als niedrig eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vornahmen. Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensurierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ aus dem FAS berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-LC13 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 als niedrig eingestuft (Tabelle 4-46).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-LC13-Erhebung aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx ^a N=217 | | Placebo/CTx ^a N=110 | |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | n1 | n2 (%) | n1 | n2 (%) |
| Baseline | 217 | 217 (100,0) ^b | 110 | 109 (99,1) |
| Zyklus 2 | 208 | 208 (100,0) ^c | 103 | 103 (100,0) ^d |
| Zyklus 3 | 198 | 195 (98,5) ^e | 79 | 95 (100,0) |
| Zyklus 4 | 189 | 189 (100,0) ^f | 95 | 78 (98,7) |
| Zyklus 5 | 185 | 182 (98,4) ^g | 74 | 73 (97,3) ^h |
| Zyklus 6 | 178 | 176 (98,9) ⁱ | 68 | 68 (100,0) |
| Zyklus 9 | 153 | 148 (96,7) ^j | 51 | 49 (96,1) |
| Zyklus 12 | 130 | 122 (93,8) ^k | 29 | 27 (93,1) |
| Zyklus 15 | 110 | 102 (92,7) | 20 | 18 (90,0) |
| Zyklus 18 | 96 | 94 (97,9) ^l | 12 | 11 (91,7) |

a: CTx-Verabreichung über vier Zyklen.
b: n2=216 (99,5 %) für Husten und Hämoptoe; n2=215 (99,1 %) für andere Schmerzen.
c: n2=205 (98,6 %) für andere Schmerzen.
d: n2=102 (99,0 %) für Husten, Mundschmerzen und andere Schmerzen.
e: n2=194 (98,0 %) für Dyspnoe und Brustschmerzen; n2=191 (96,5 %) für andere Schmerzen.
f: n2=188 (99,5 %) für andere Schmerzen.
g: n2=181 (97,8 %) für Hämoptoe, Mundschmerzen, Dysphagie und Brustschmerzen; n2=179 (96,8%) für andere Schmerzen.
h: n2=72 (97,3 %) für Schmerzen in Arm/Schulter und andere Schmerzen.
i: n2=175 (98,3 %) für andere Schmerzen.
j: n2=147 (96,1 %) für Husten, Hämoptoe, Mundschmerzen, Dysphagie, Alopezie und andere Schmerzen.
k: n2=121 (93,1 %) für andere Schmerzen.
l: n2=93 (96,9 %) für andere Schmerzen.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023b

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 lagen die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen sowohl zu Baseline als auch zu allen Zyklen bei mindestens 90 % (Tabelle 4-47). Es wurden nur Zyklen mit mindestens 10 auswertbaren Patienten in jedem der beiden Studienarme betrachtet. Patienten galten als auswertbar, wenn für sie mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Funktionsskalen berechnet werden konnte.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie R2810-ONC-16113 (Teil 2) sind in den nachfolgenden Tabellen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49) sowie für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung und zur dauerhaften Verschlechterung um

≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51) mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Im Anschluss daran werden die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse (Tabelle 4-52) mit den zugehörigen Longitudinalplots abgebildet.

4.3.1.3.1.6.1 Erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------------|------------|------------|--|-------------|------------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Husten | | | | | | | | | |
| 217 | 130 (59,9) | 87 (40,1) | 2,1 [1,5; 2,8] | 110 | 49 (44,5) | 61 (55,5) | 1,5 [1,0; 2,1] | 0,83 [0,59; 1,16] | 0,2767 |
| Hämoptoe | | | | | | | | | |
| 217 | 22 (10,1) | 195 (89,9) | 0,8 [0,7; 0,9] | 110 | 195 (89,9) | 7 (6,4) | 0,8 [0,7; 0,8] | 0,80 [0,31; 2,08] | 0,6522 |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 133 (61,3) | 49 (44,5) | 1,6 [1,4; 2,2] | 110 | 84 (38,7) | 61 (55,5) | 1,0 [0,8; 2,0] | 0,89 [0,65; 1,21] | 0,4593 |
| Mundschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 20 (9,2) | 197 (90,8) | 0,8 [0,7; 1,4] | 110 | 3 (2,7) | 107 (97,3) | 1,5 [1,0; NE] | 3,16 [0,89; 11,20] | 0,0751 |
| Dysphagie | | | | | | | | | |
| 217 | 22 (10,1) | 195 (89,9) | 0,9 [0,7; 1,4] | 110 | 6 (5,5) | 104 (94,5) | 0,9 [0,7; NE] | 1,01 [0,37; 2,75] | 0,9834 |
| Periphere Neuropathie | | | | | | | | | |
| 217 | 32 (14,7) | 185 (85,3) | 2,1 [1,4; 2,5] | 110 | 9 (8,2) | 101 (91,8) | 1,5 [0,8; 9,9] | 0,67 [0,28; 1,62] | 0,3728 |
| Alopezie | | | | | | | | | |
| 217 | 16 (7,4) | 201 (92,6) | 1,9 [0,8; 3,8] | 110 | 2 (1,8) | 108 (98,2) | 1,8 [0,7; 2,8] | 0,37 [0,07; 2,11] | 0,2648 |
| Brustschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 83 (38,2) | 134 (61,8) | 0,9 [0,8; 1,4] | 110 | 33 (30,0) | 77 (70,0) | 1,5 [0,9; 2,9] | 1,52 [1,00; 2,30] | 0,0482 |
| Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | |
| 217 | 58 (26,7) | 159 (73,3) | 1,4 [0,8; 1,9] | 110 | 30 (27,3) | 80 (72,7) | 0,9 [0,8; 1,4] | 0,89 [0,56; 1,43] | 0,6362 |

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Andere Schmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 56 (25,8) | 161 (74,2) | 1,4 [0,8; 1,6] | 110 | 26 (23,6) | 84 (76,4) | 0,8 [0,7; 2,2] | 0,78 [0,48; 1,29] | 0,3352 |
| <p>Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS.</p> <p>c. zweiseitiger p-Wert.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen für alle Symptome des EORTC QLQ-LC13 erreicht. Die kürzeste Zeitspanne lag in beiden Studienarmen bei 0,8 Monaten, und zwar für „Hämoptoe“ und „Mundschmerzen“ im Cemiplimab/CTx-Arm sowie für „Hämoptoe“ und für „Andere Schmerzen“ im Placebo/CTx-Arm. Die längste Dauer bis zur ersten medianen Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wurde für „Husten“ und „Periphere Neuropathie“ mit 2,1 Monaten im Cemiplimab/CTx-Arm und für „Alopezie“ mit 1,8 Monaten im Placebo/CTx-Arm erfasst. Der Unterschied zwischen den Studienarmen fiel für „Brustschmerzen“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab/CTx aus (Tabelle 4-48).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-51, Abbildung 4-52, Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55, Abbildung 4-56, Abbildung 4-57, Abbildung 4-58, Abbildung 4-59 und Abbildung 4-60 dargestellt.

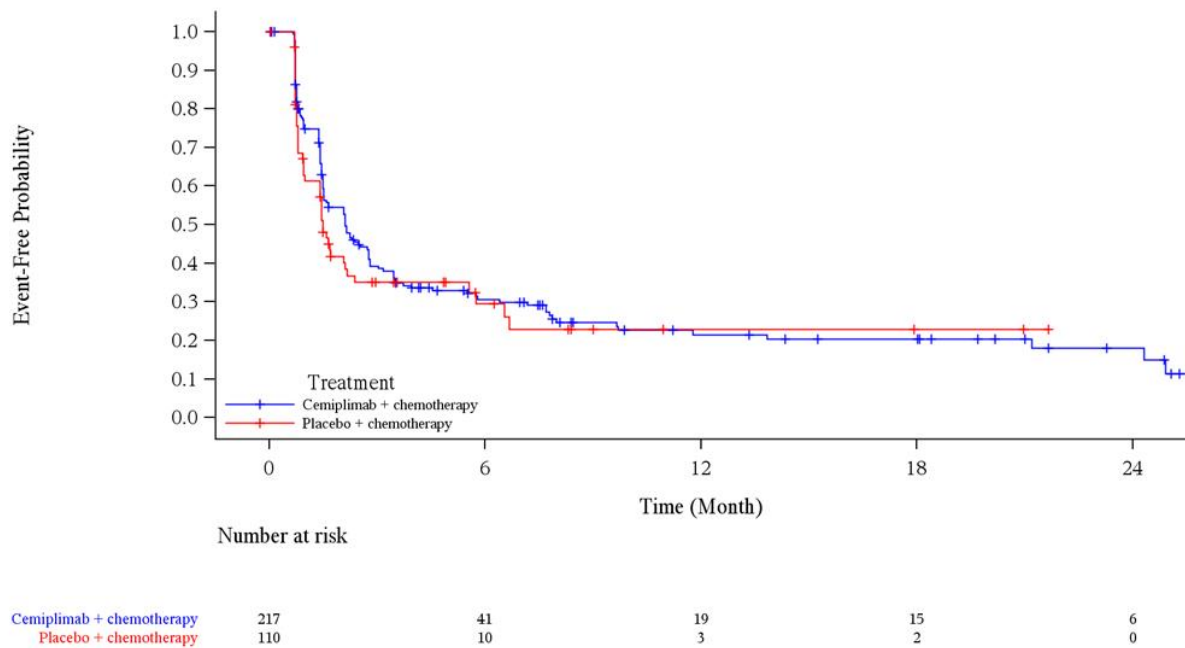


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

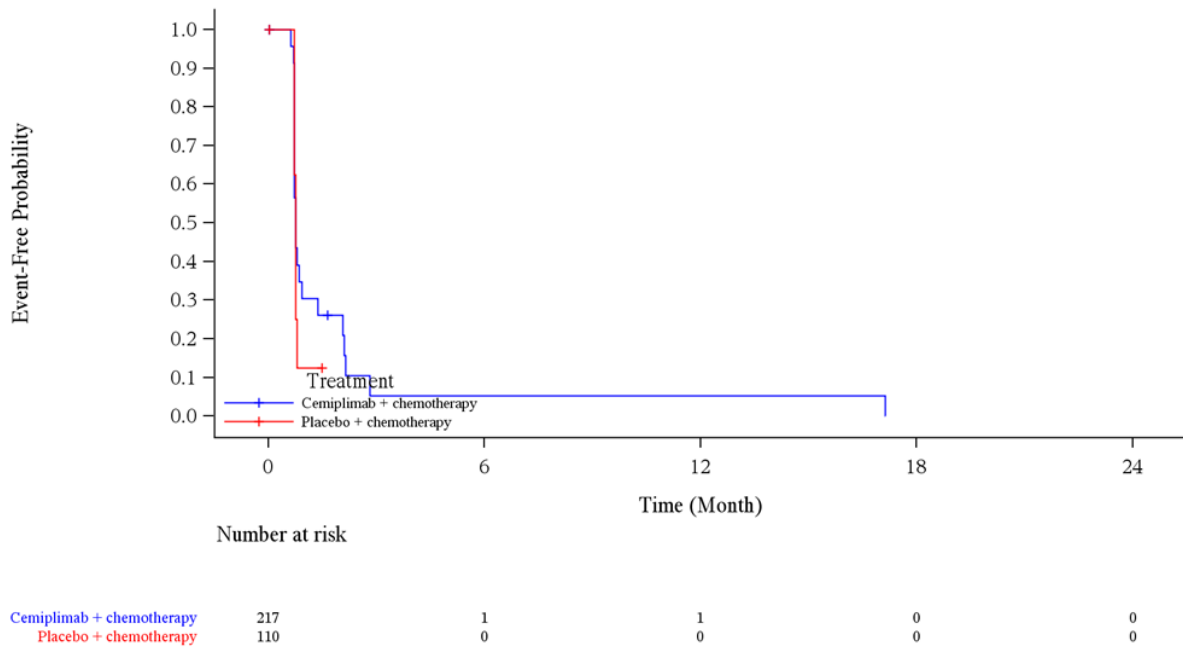


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

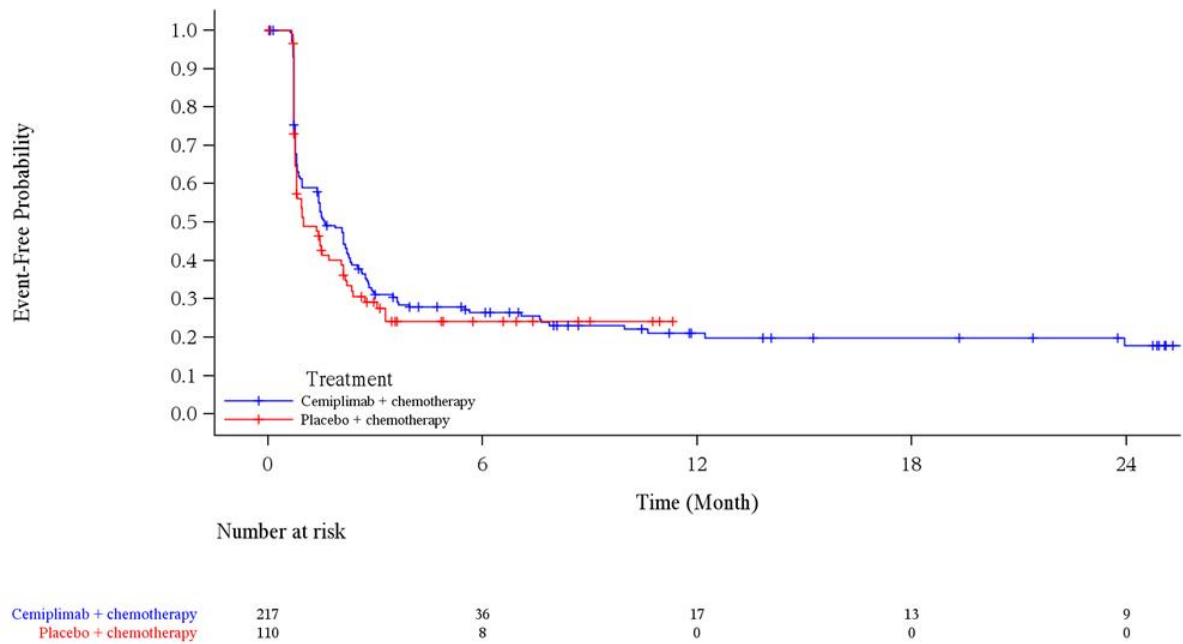


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

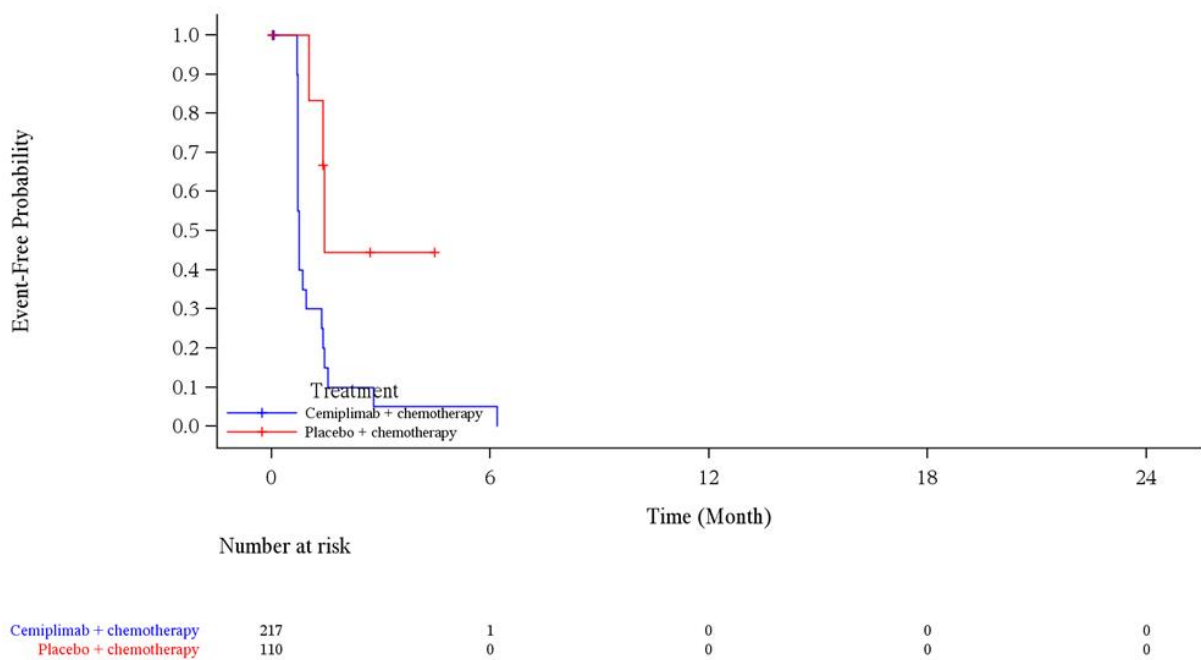


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

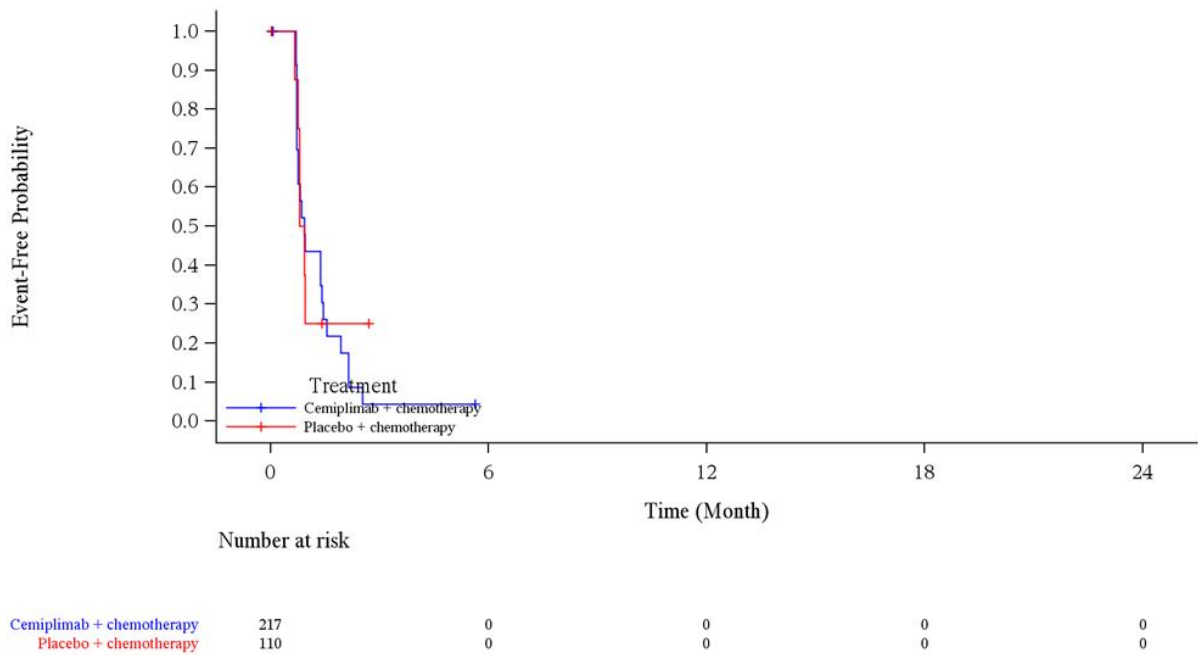


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

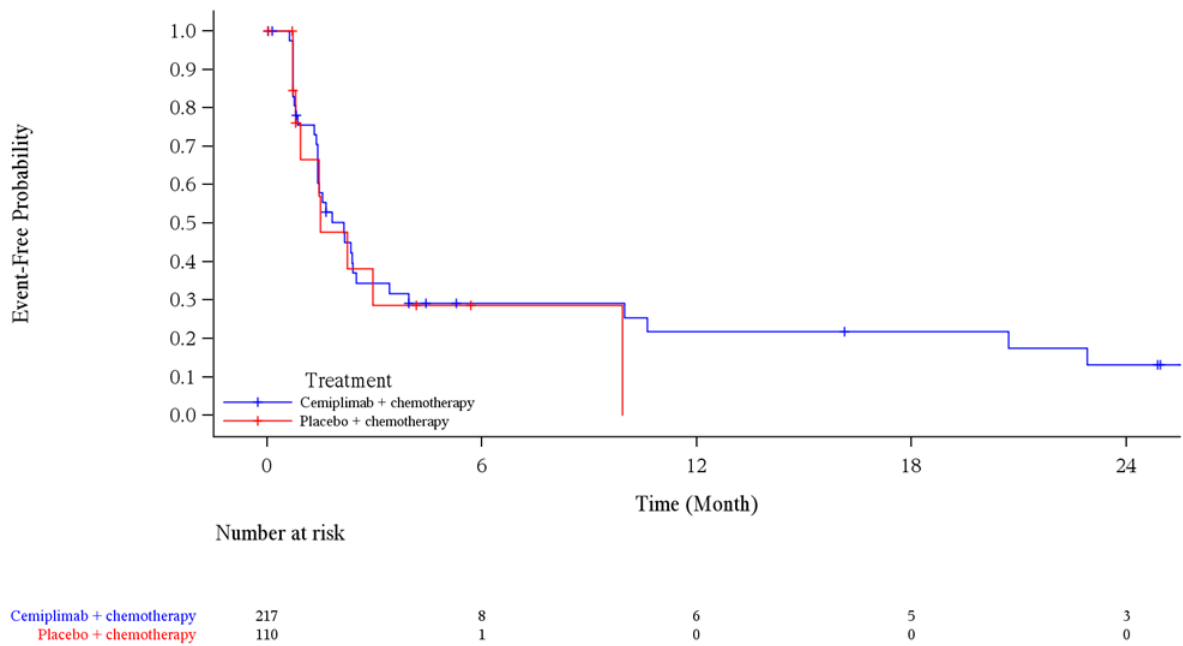


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

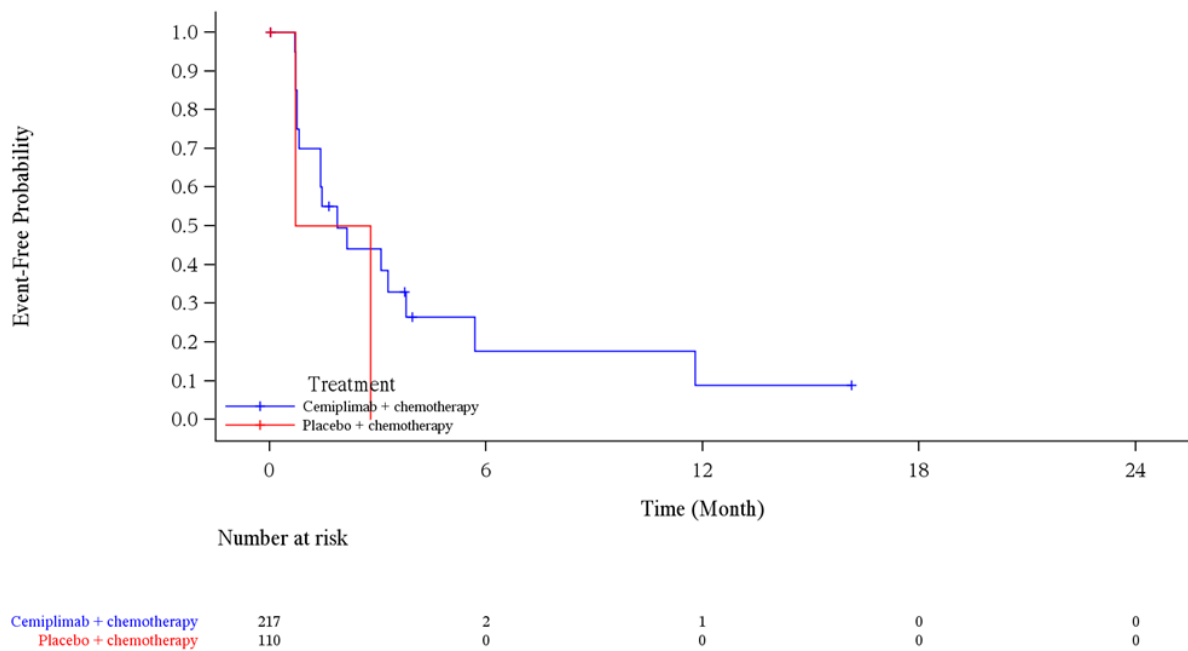


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

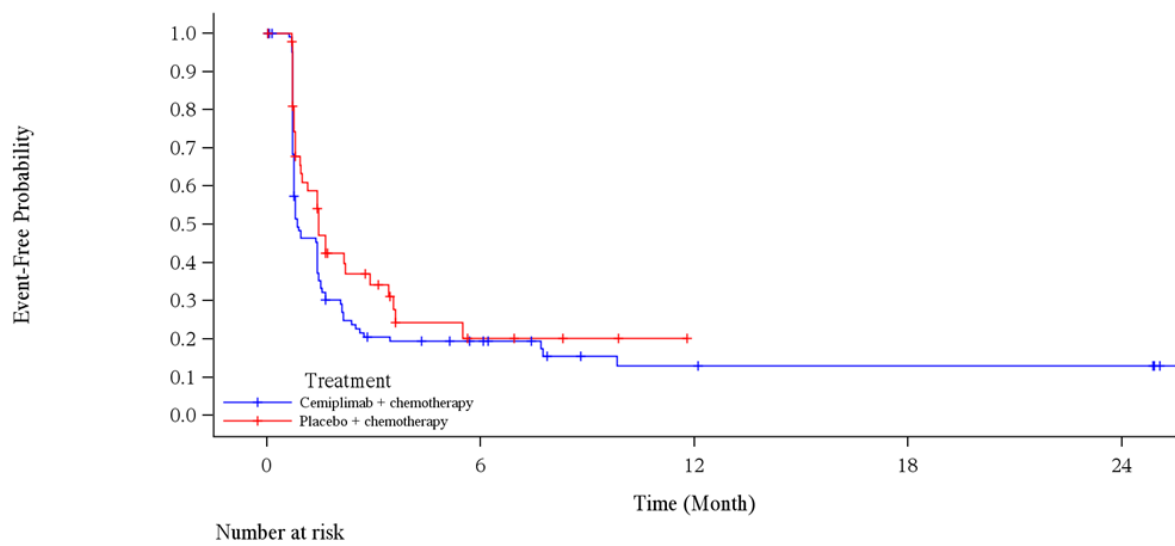


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

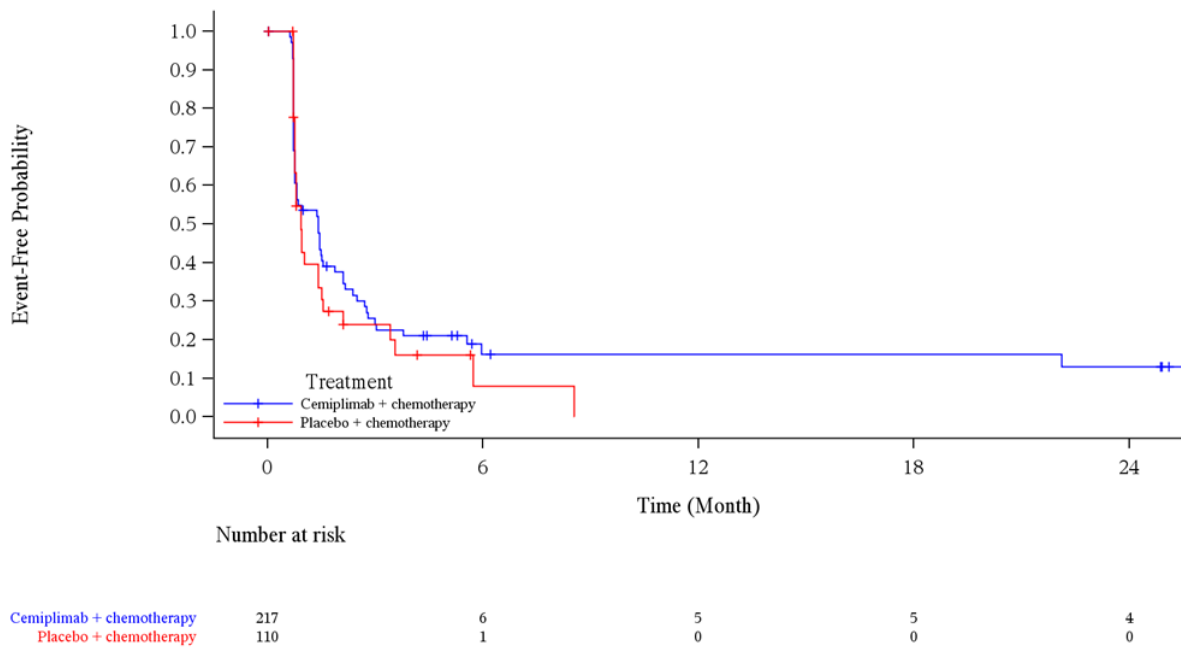


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

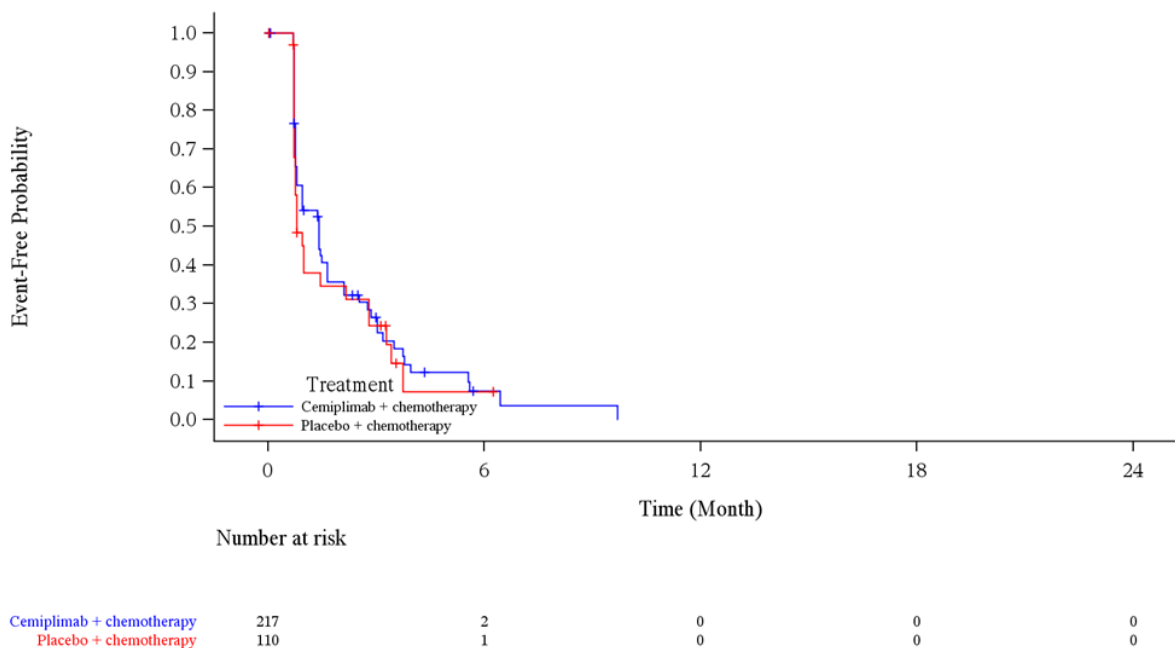


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.6.2 Erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Husten | | | | | | | | | |
| 217 | 55 (25,3) | 162 (74,7) | NE [NE; NE] | 110 | 32 (29,1) | 78 (70,9) | 10,6 [6,1; NE] | 0,69 [0,44; 1,08] | 0,1039 |
| Hämoptoe | | | | | | | | | |
| 217 | 41 (18,9) | 176 (81,1) | NE [NE; NE] | 110 | 19 (17,3) | 91 (82,7) | NE [NE; NE] | 0,77 [0,44; 1,37] | 0,3755 |

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

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 122 (56,2) | 95 (43,8) | 4,7 [2,8; 7,2] | 110 | 47 (42,7) | 63 (57,3) | 7,6 [2,9; NE] | 1,20 [0,85; 1,68] | 0,3060 |
| Mundschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 75 (34,6) | 142 (65,4) | 25,3 [17,9; NE] | 110 | 24 (21,8) | 86 (78,2) | 20,3 [8,3; NE] | 1,23 [0,76; 1,97] | 0,4017 |
| Dysphagie | | | | | | | | | |
| 217 | 65 (30,0) | 152 (70,0) | NE [22,9; NE] | 110 | 23 (20,9) | 87 (79,1) | NE [15,9; NE] | 1,09 [0,67; 1,79] | 0,7225 |
| Periphere Neuropathie | | | | | | | | | |
| 217 | 112 (51,6) | 105 (48,4) | 6,5 [3,3; 13,9] | 110 | 48 (43,6) | 62 (56,4) | 4,0 [2,8; NE] | 0,91 [0,64; 1,28] | 0,5812 |
| Alopezie | | | | | | | | | |
| 217 | 154 (71,0) | 63 (29,0) | 1,4 [1,3; 1,5] | 110 | 70 (63,6) | 40 (36,4) | 1,4 [1,0; 1,7] | 1,11 [0,83; 1,49] | 0,4892 |
| Brustschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 71 (32,7) | 146 (67,3) | NE [20,3; NE] | 110 | 27 (24,5) | 83 (75,5) | NE [13,8; NE] | 0,98 [0,62; 1,54] | 0,9299 |
| Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | |
| 217 | 80 (36,9) | 137 (63,1) | 20,3 [14,4; NE] | 110 | 26 (23,6) | 84 (76,4) | NE [9,6; NE] | 1,21 [0,77; 1,89] | 0,4133 |
| Andere Schmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 92 (42,4) | 125 (57,6) | 14,4 [7,7; NE] | 110 | 36 (32,7) | 74 (67,3) | 17,9 [6,1; NE] | 1,01 [0,70; 1,53] | 0,8778 |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für die Symptome des EORTC QLQ-LC13 kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-49).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63, Abbildung 4-64, Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67, Abbildung 4-68, Abbildung 4-69 und Abbildung 4-70 dargestellt.

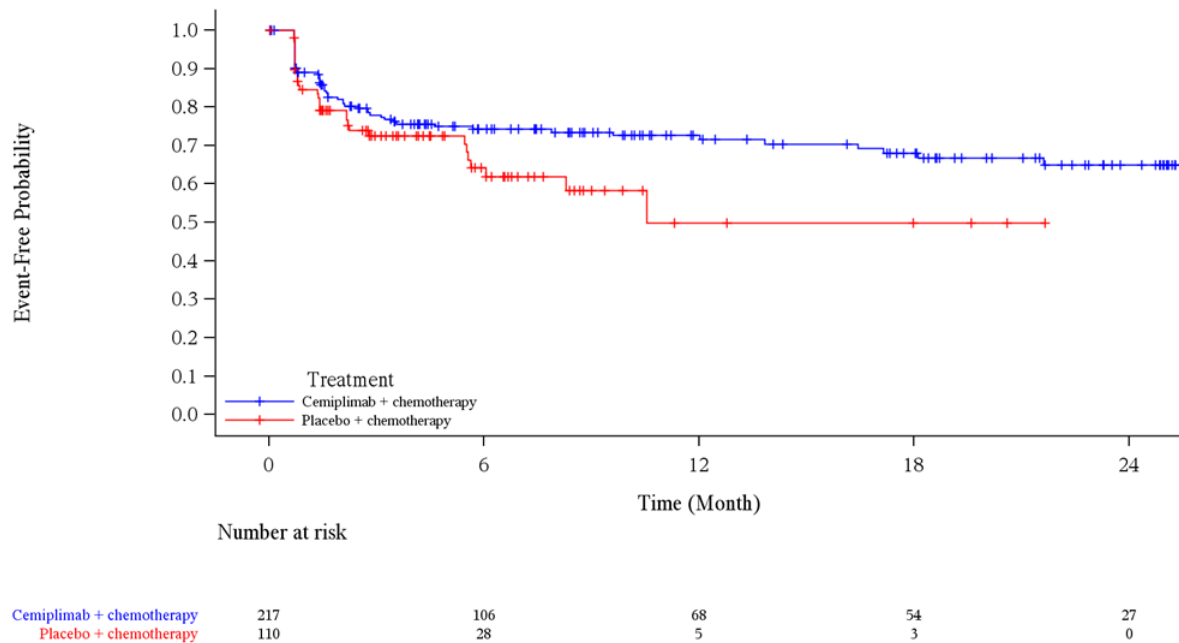


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

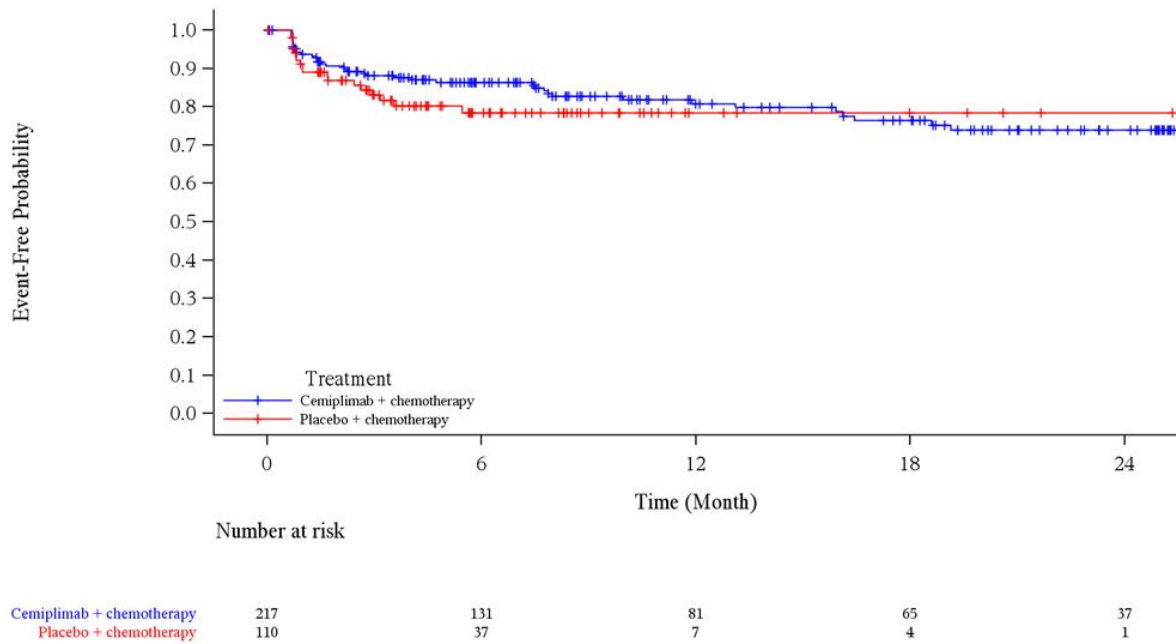


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

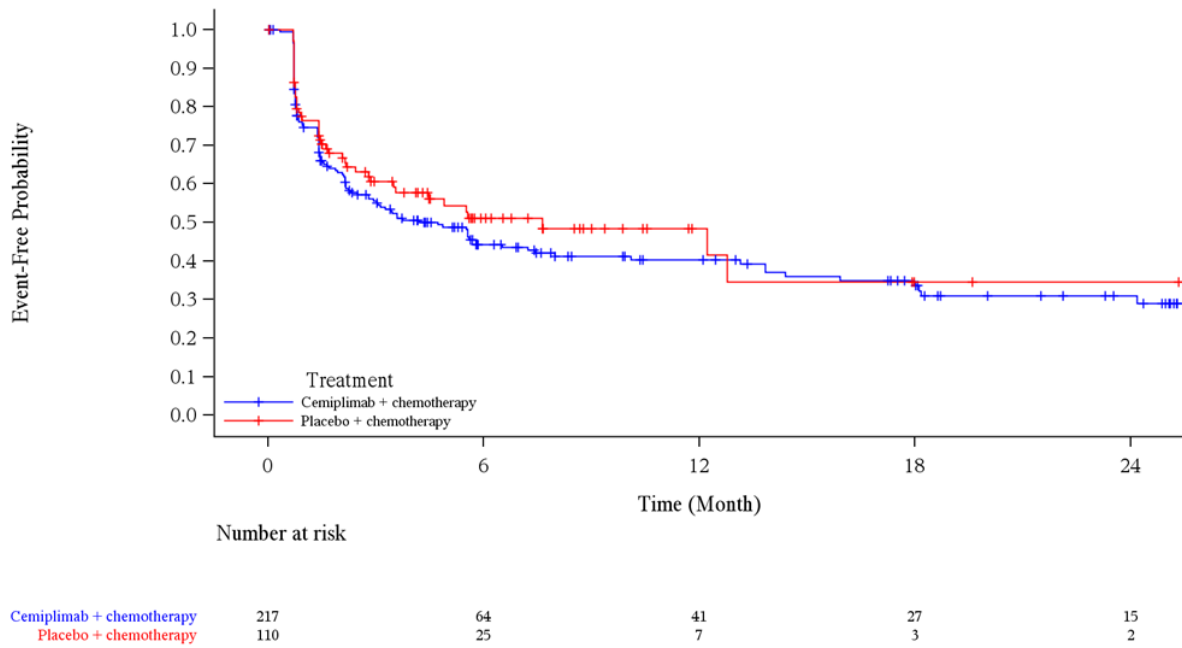


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

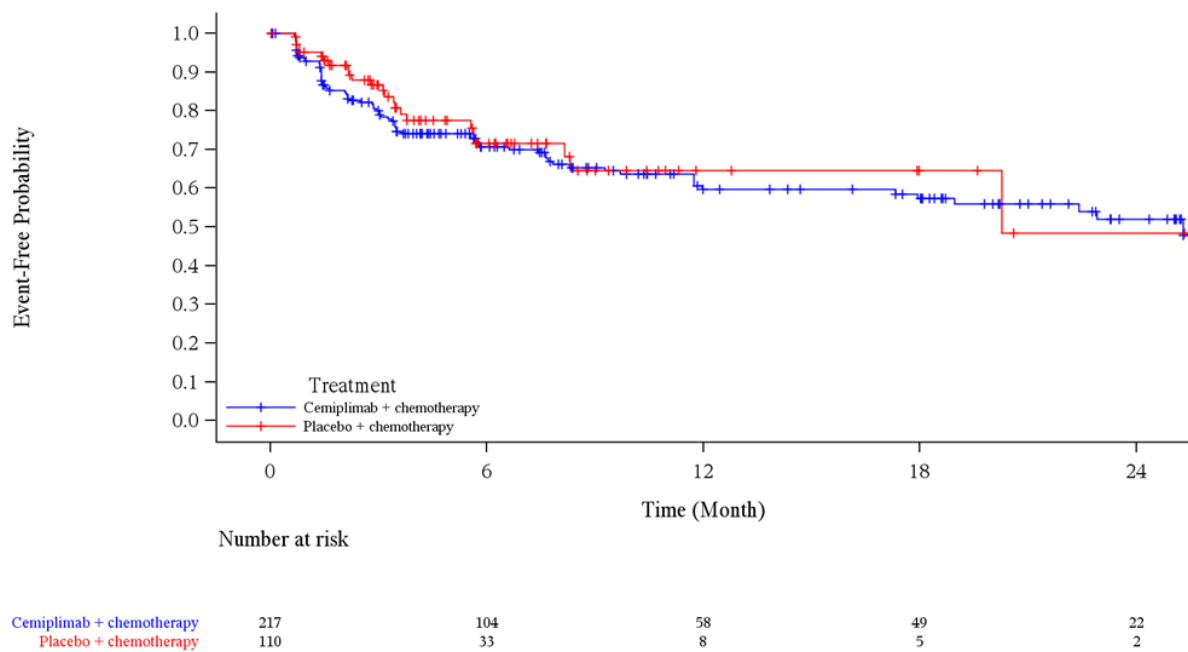


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

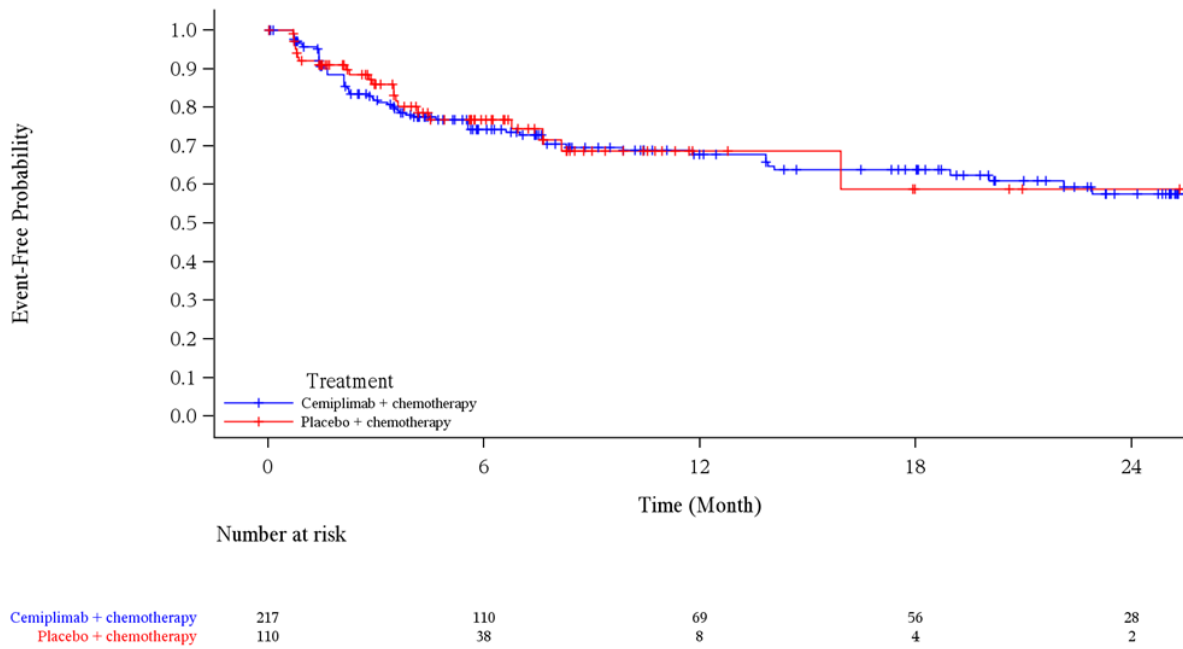


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

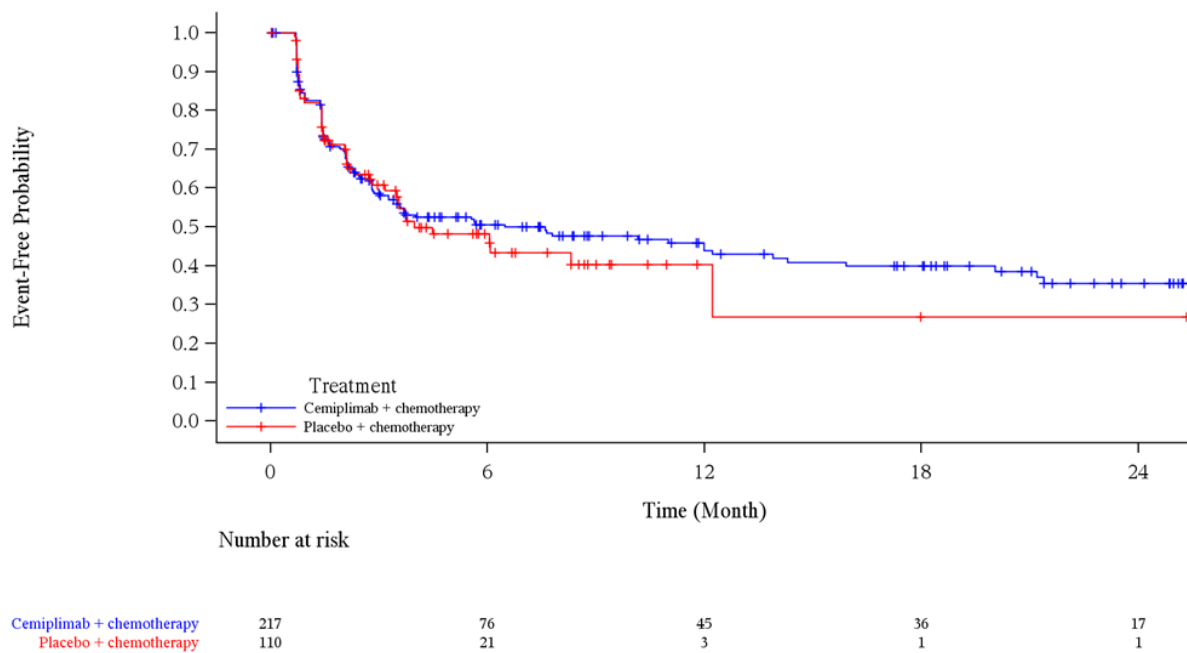


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

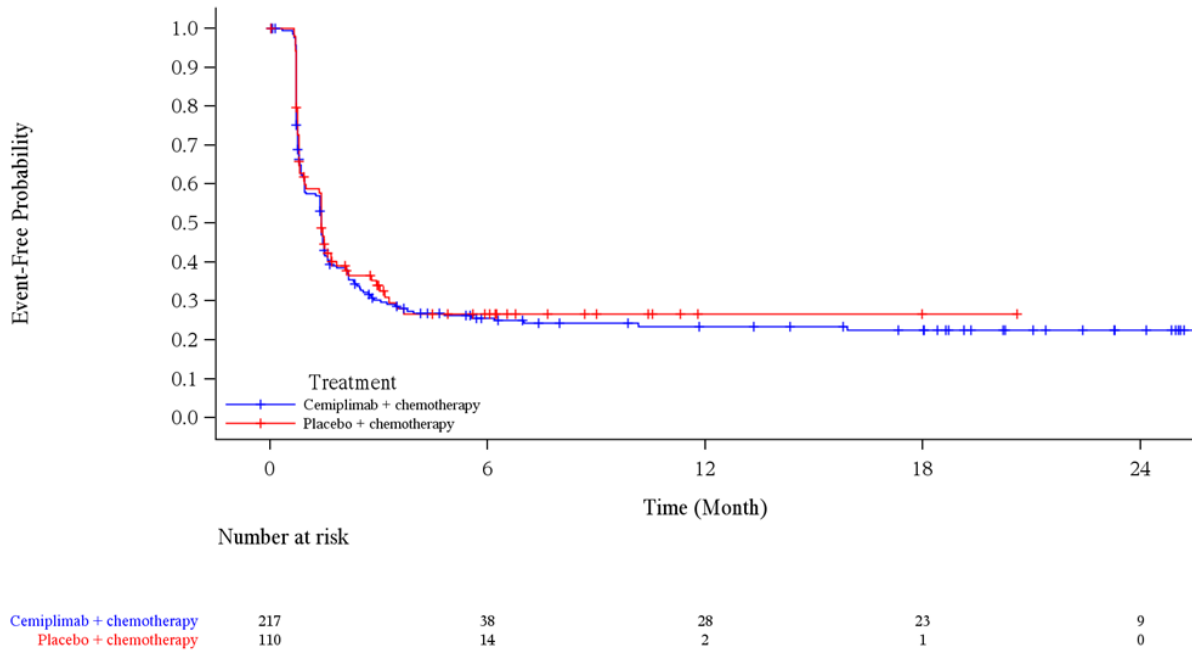


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

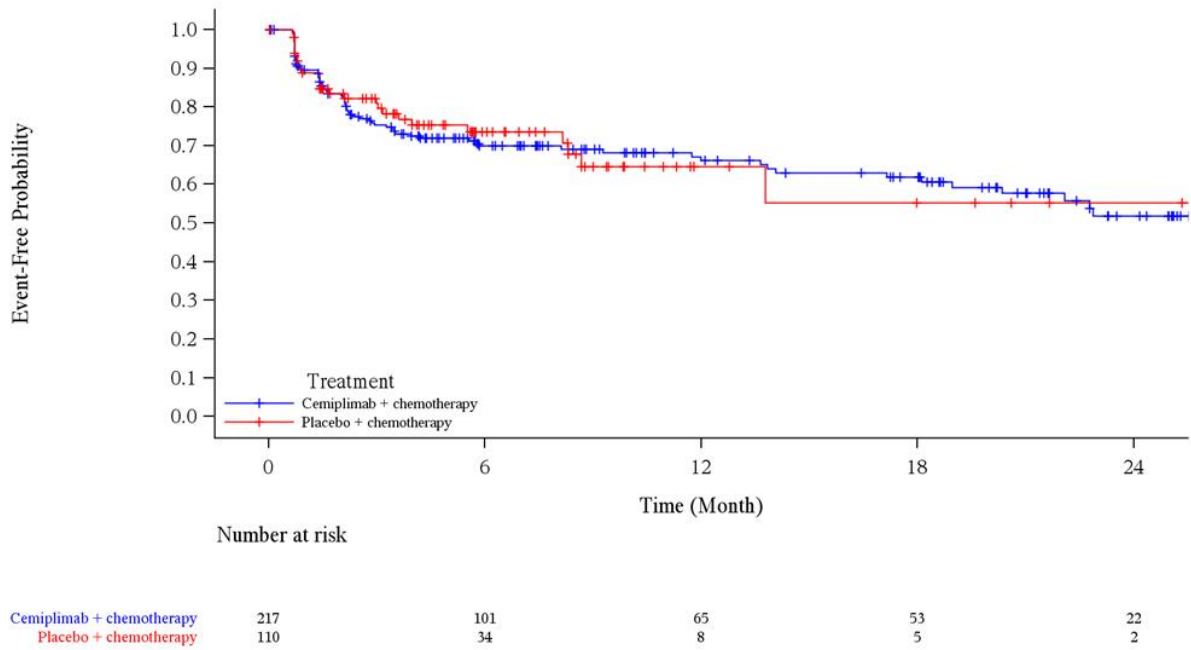


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

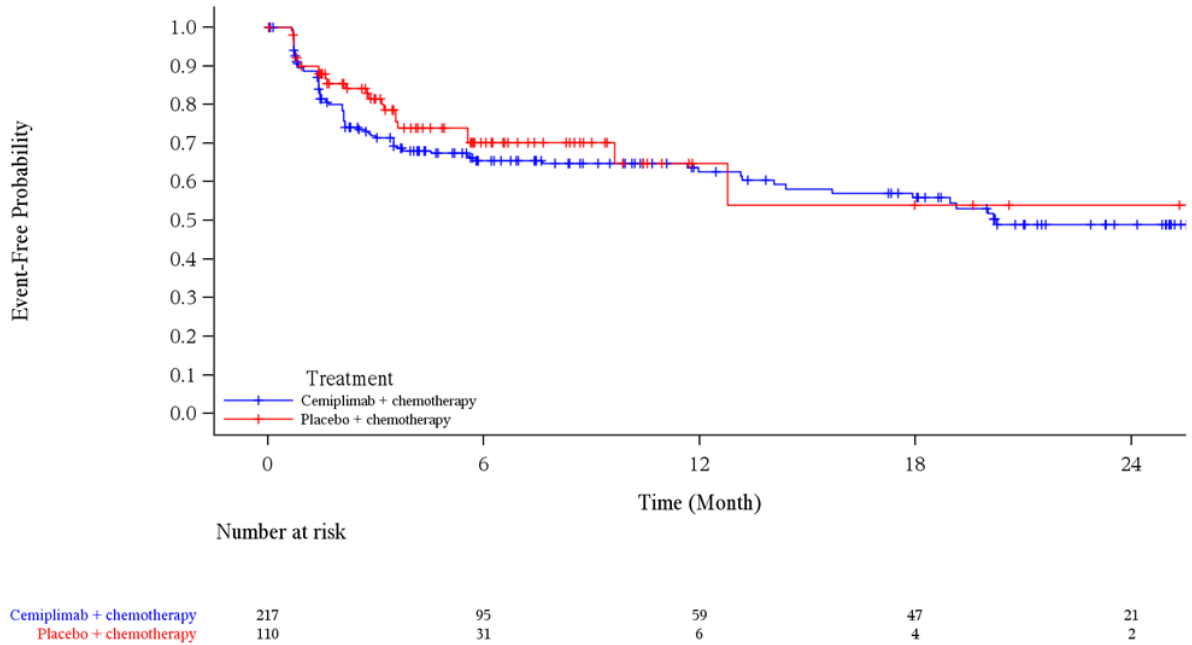


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

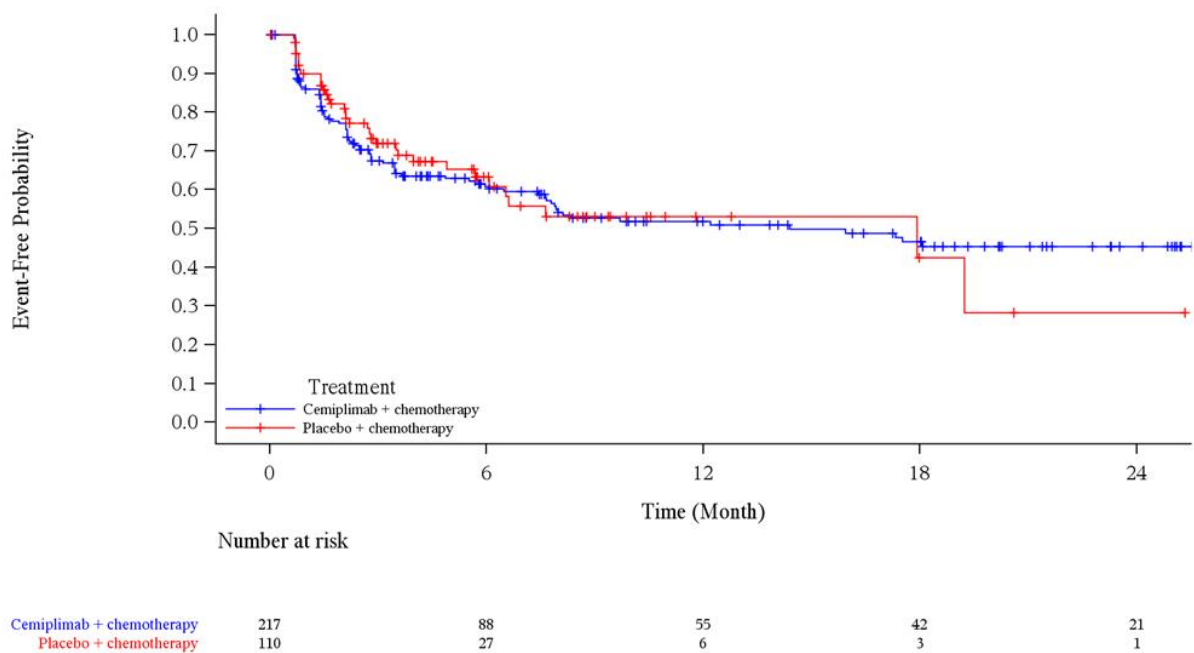


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.6.3 Dauerhafte Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------|-----------|------------|--|-------------|-----------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Husten | | | | | | | | | |
| 217 | 88 (40,6) | 129 (59,4) | 12,1 [7,6; 20,1] | 110 | 36 (32,7) | 74 (67,3) | 6,5 [1,5; NE] | 0,73 [0,49; 1,09] | 0,1271 |
| Hämoptoe | | | | | | | | | |
| 217 | 17 (7,8) | 200 (92,2) | 1,4 [0,7; 2,3] | 110 | 7 (6,4) | 103 (93,6) | 0,8 [0,7; 6,0] | 0,57 [0,21; 1,53] | 0,2624 |

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

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------------|-----------|------------|--|-------------|-----------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 82 (37,8) | 135 (62,2) | 14,0 [7,9; NE] | 110 | 37 (33,6) | 73 (66,4) | NE [2,9; NE] | 0,82 [0,55; 1,22] | 0,3285 |
| Mundschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 11 (5,1) | 206 (94,9) | 6,7 [0,8; NE] | 110 | 1 (0,9) | 109 (99,1) | NE [1,0; NE] | 4,38 [0,54; 35,61] | 0,1671 |
| Dysphagie | | | | | | | | | |
| 217 | 15 (6,9) | 202 (93,1) | 2,1 [0,9; 14,0] | 110 | 5 (4,5) | 105 (95,5) | 1,9 [0,8; NE] | 0,682 [0,22; 2,07] | 0,4995 |
| Periphere Neuropathie | | | | | | | | | |
| 217 | 17 (7,8) | 200 (92,2) | 20,3 [6,3; NE] | 110 | 4 (3,6) | 106 (96,4) | 14,1 [0,9; 14,1] | 1,12 [0,35; 3,55] | 0,8502 |
| Alopezie | | | | | | | | | |
| 217 | 13 (6,0) | 204 (94,0) | 5,7 [1,4; 17,1] | 110 | 1 (0,9) | 109 (99,1) | NE [0,7; NE] | 1,130 [0,13; 10,16] | 0,9130 |
| Brustschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 46 (21,2) | 171 (78,8) | 21,5 [5,7; NE] | 110 | 22 (20,0) | 88 (80,0) | 7,9 [1,5; 18,2] | 0,85 [0,50; 1,44] | 0,5445 |
| Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | |
| 217 | 31 (14,3) | 186 (85,7) | 22,4 [6,5; NE] | 110 | 22 (20,0) | 88 (80,0) | 1,4 [0,8; 8,5] | 0,48 [0,27; 0,85] | 0,0120 |
| Andere Schmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 32 (14,7) | 185 (85,3) | 9,7 [2,9; NE] | 110 | 17 (15,5) | 93 (84,5) | 3,4 [1,0; 21,3] | 0,75 [0,40; 1,40] | 0,3603 |

Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS.

c: zweiseitiger p-Wert.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (*interactive web response system*); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023b

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 betrug der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline im Cemiplimab/CTx-Arm zwischen 1,41 Monaten für „Hämoptoe“ und 22,4 Monaten für „Schmerzen in Arm / Schulter“. Im Placebo/CTx-Arm lag die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zwischen 0,8 Monaten für „Hämoptoe“ und 14,1 Monaten für „Periphere Neuropathie“. Für „Dyspnoe“, „Mundschmerzen“ und „Alopezie“ war der Median nicht berechenbar. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für „Schmerzen in Arm / Schulter“ statistisch signifikant zugunsten von Placebo/CTx aus (Tabelle 4-50).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-71, Abbildung 4-72, Abbildung 4-73, Abbildung 4-74, Abbildung 4-75, Abbildung 4-76, Abbildung 4-77, Abbildung 4-78, Abbildung 4-79 und Abbildung 4-80 dargestellt.

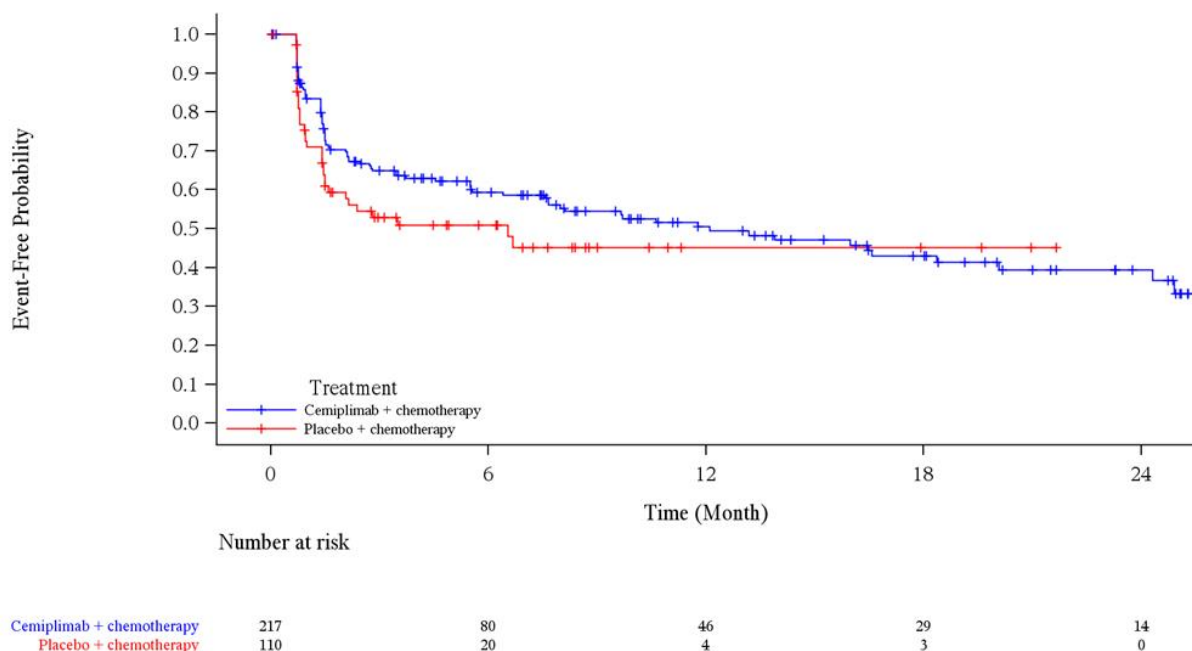


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

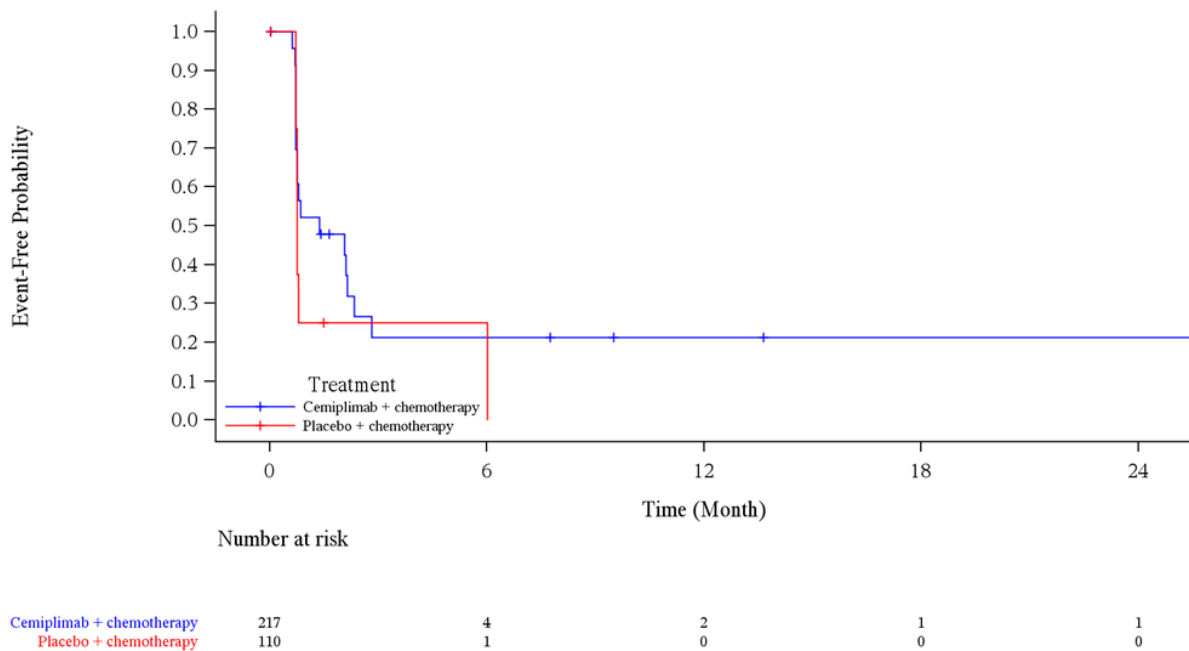


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

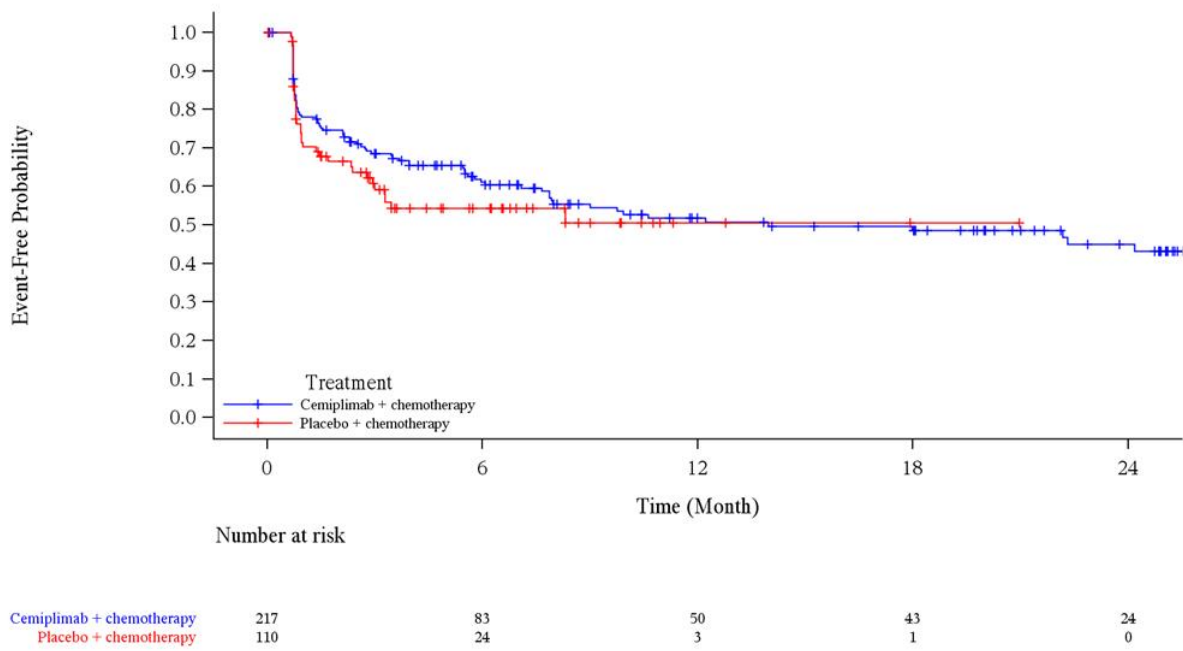


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;
 RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

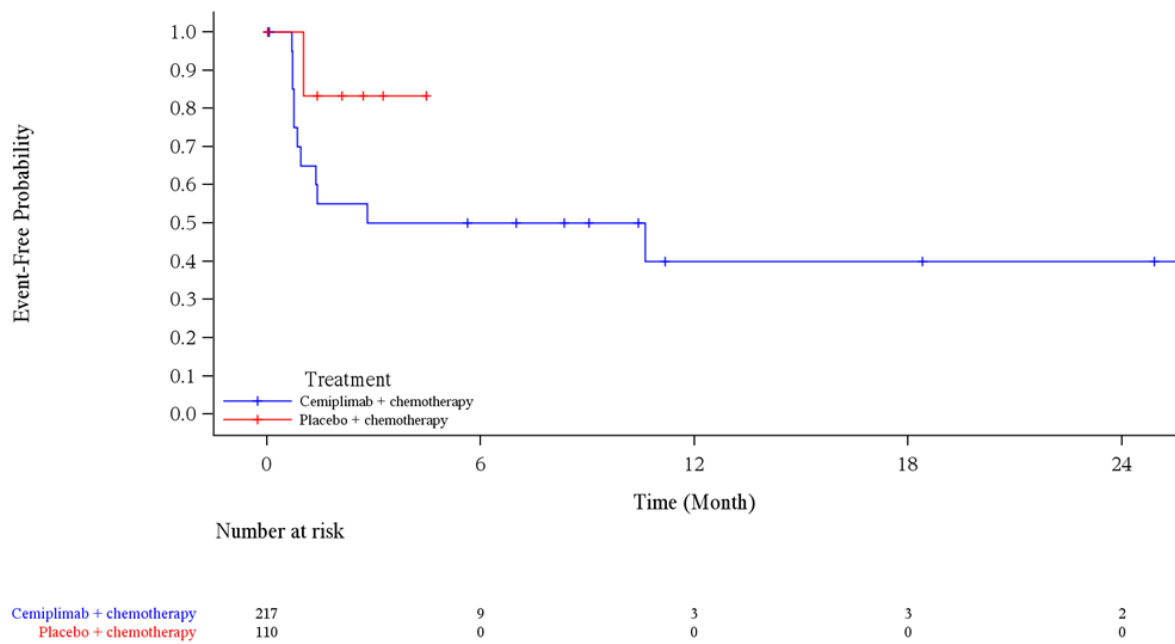


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

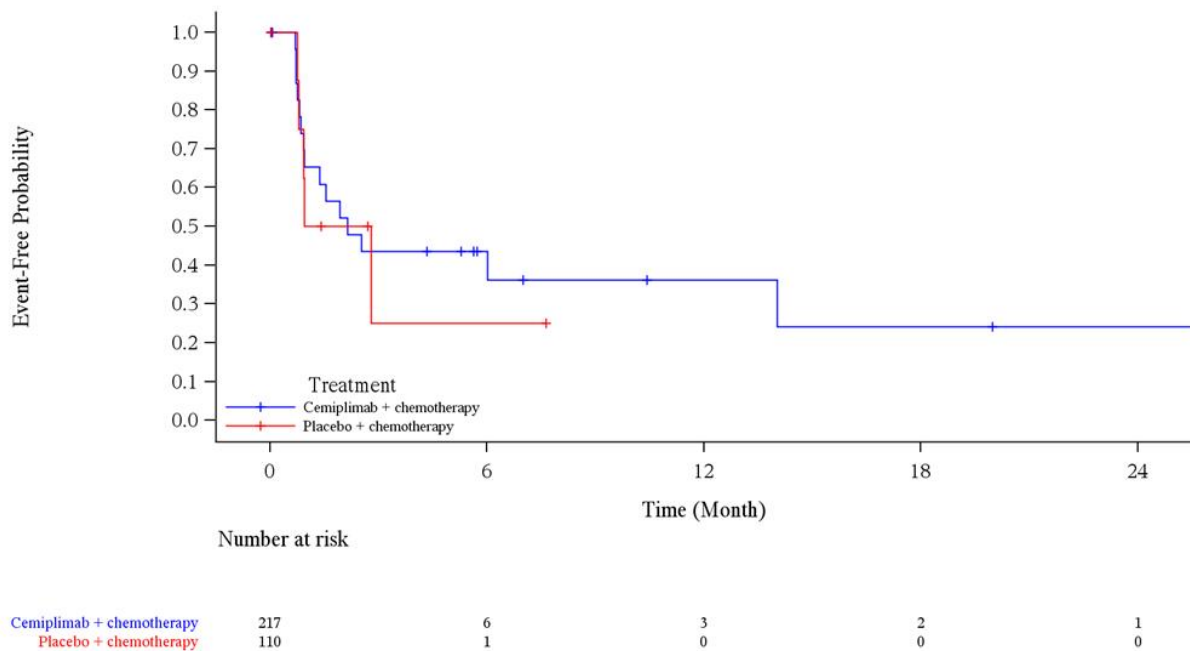


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

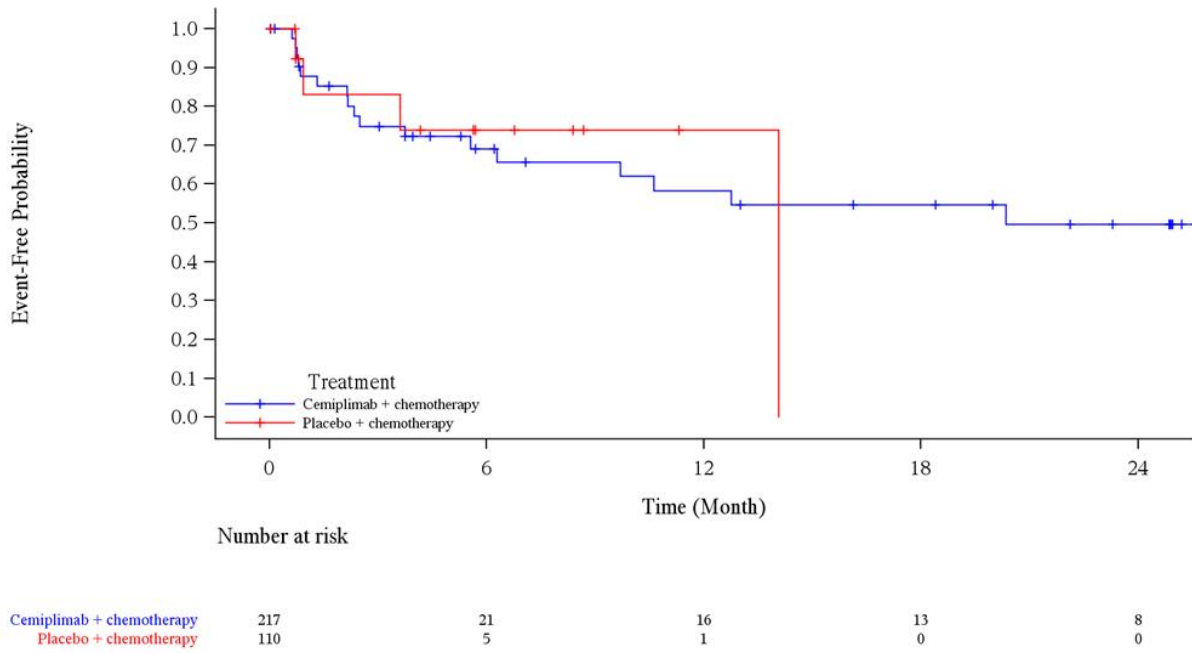


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

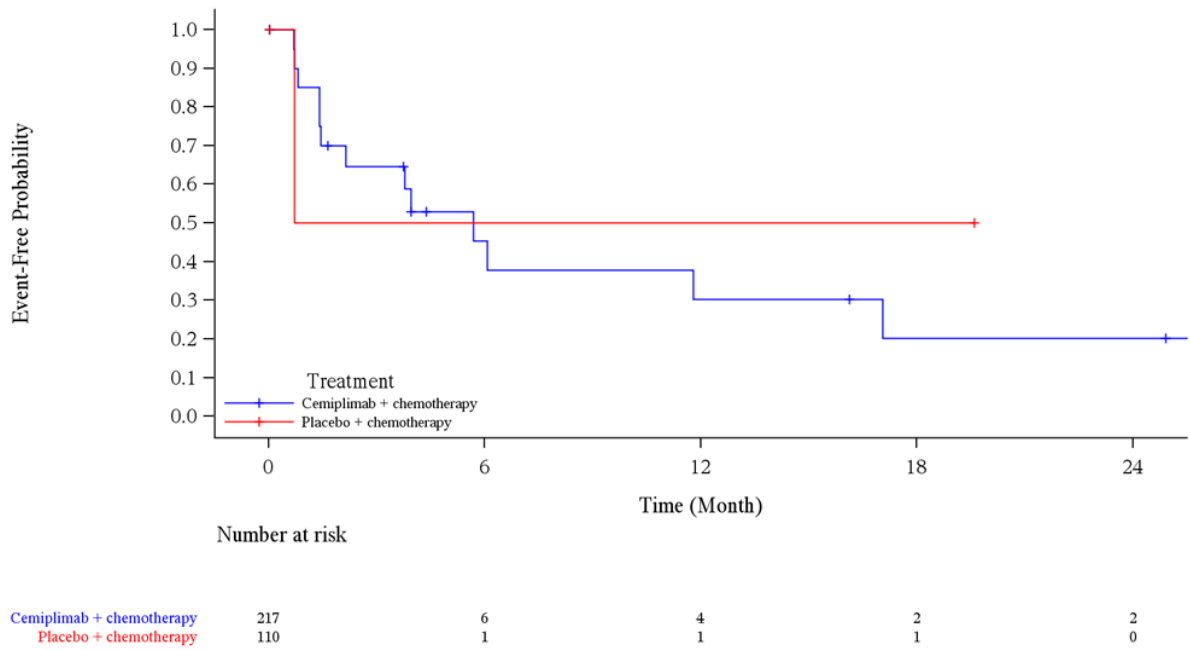


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;
 RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

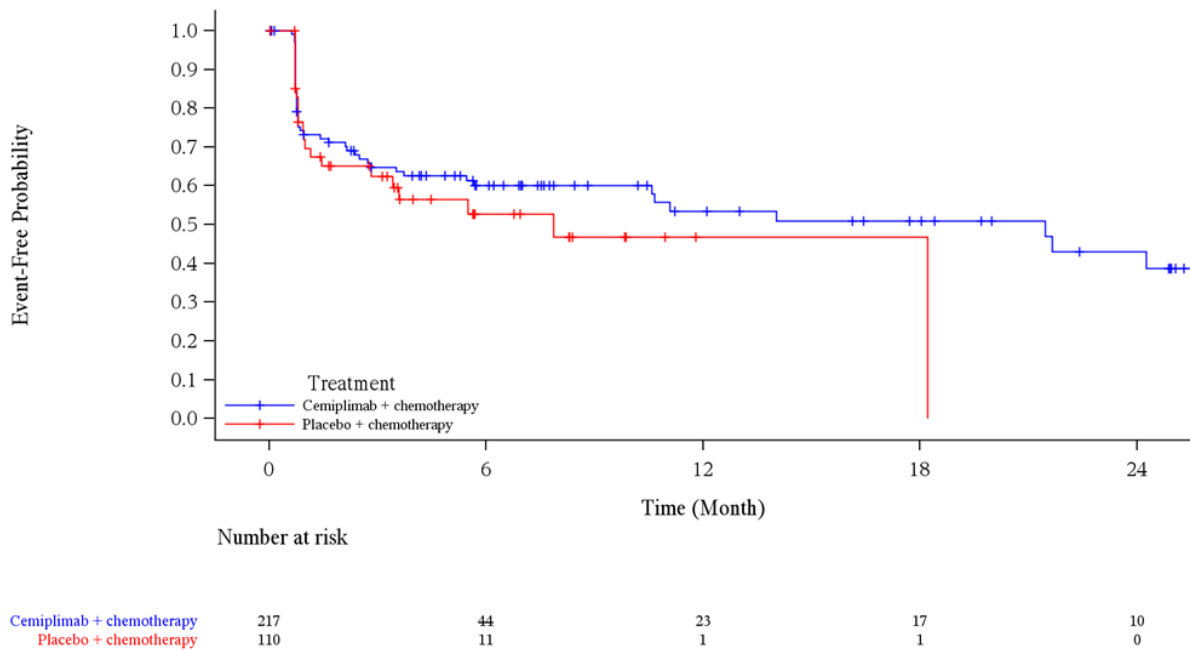


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

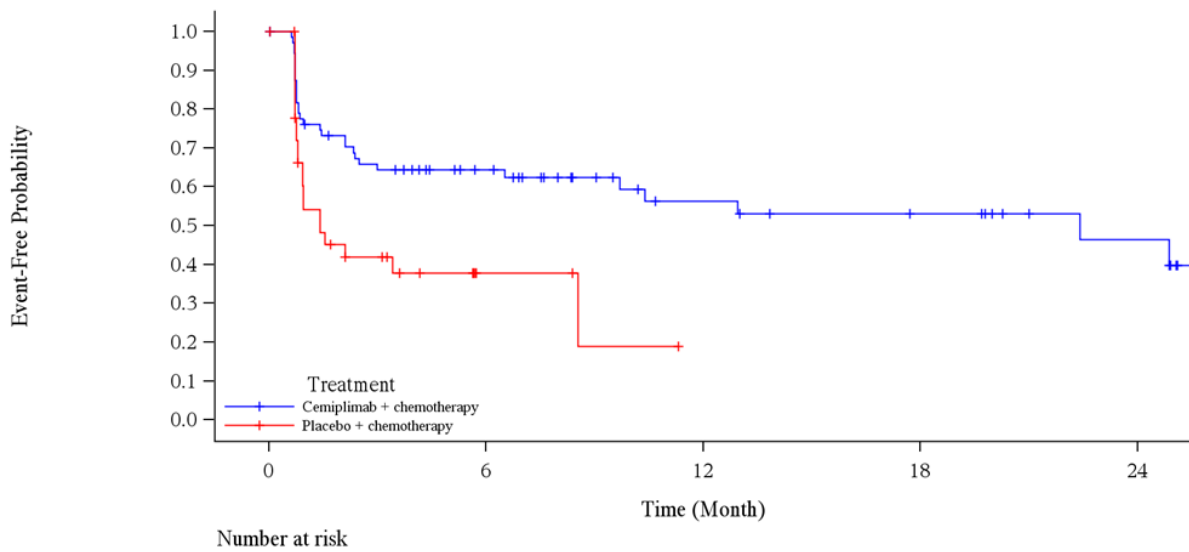


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: Regeneron 2023a

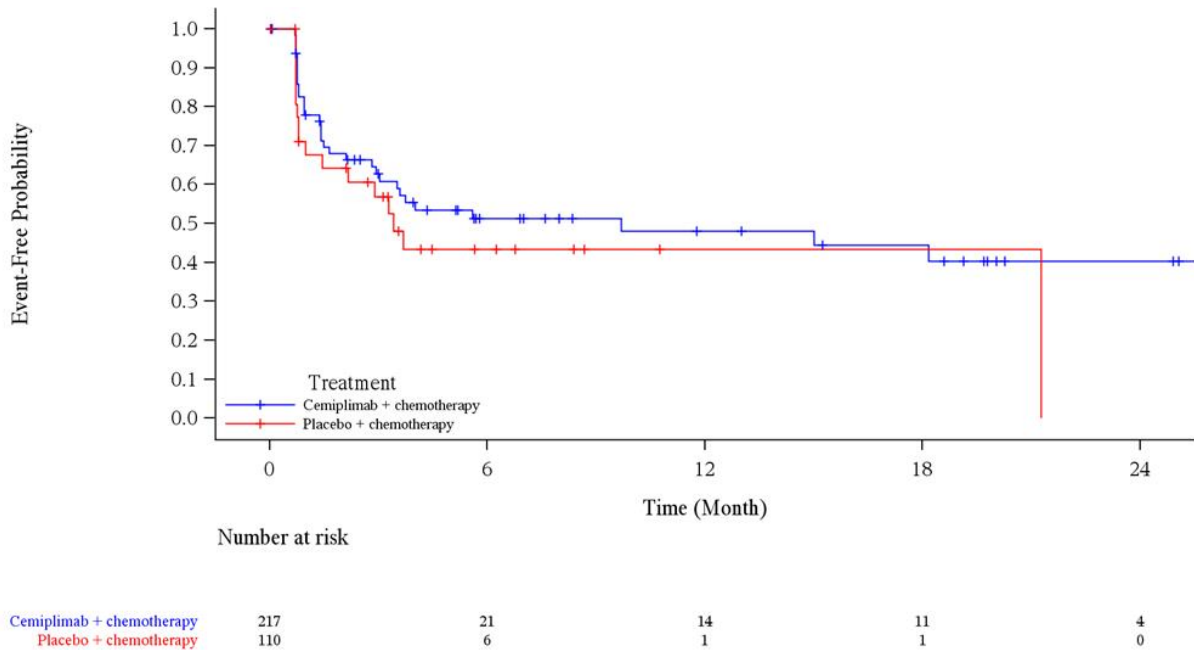


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.6.4 Dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------|----------|------------|--|-------------|-----------|------------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Husten | | | | | | | | | |
| 217 | 19 (8,8) | 198 (91,2) | NE [NE; NE] | 110 | 13 (11,8) | 97 (88,2) | NE [NE; NE] | 0,34 [0,15; 0,74] | 0,0067 |
| Hämoptoe | | | | | | | | | |
| 217 | 13 (6,0) | 204 (94,0) | NE [NE; NE] | 110 | 6 (5,5) | 104 (94,5) | NE [NE; NE] | 0,55 [0,20; 1,52] | 0,2472 |

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

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Dyspnoe | | | | | | | | | |
| 217 | 66 (30,4) | 151 (69,6) | NE [20,1; NE] | 110 | 30 (27,3) | 80 (72,7) | NE [7,9; NE] | 0,66 [0,43; 1,04] | 0,0719 |
| Mundschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 15 (6,9) | 202 (93,1) | NE [NE; NE] | 110 | 11 (10,0) | 99 (90,0) | NE [NE; NE] | 0,27 [0,12; 0,63] | 0,0023 |
| Dysphagie | | | | | | | | | |
| 217 | 16 (7,4) | 201 (92,6) | NE [NE; NE] | 110 | 12 (10,9) | 98 (89,1) | NE [20,3; NE] | 0,30 [0,14; 0,67] | 0,0033 |
| Periphere Neuropathie | | | | | | | | | |
| 217 | 56 (25,8) | 161 (74,2) | NE [NE; NE] | 110 | 22 (20,0) | 88 (80,0) | 21,3 [21,3; NE] | 0,834 [0,50; 1,39] | 0,4828 |
| Alopezie | | | | | | | | | |
| 217 | 42 (19,4) | 175 (80,6) | NE [26,7; NE] | 110 | 39 (35,5) | 71 (64,5) | NE [5,6; NE] | 0,354 [0,23; 0,56] | <0,0001 |
| Brustschmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 22 (10,1) | 195 (89,9) | NE [NE; NE] | 110 | 11 (10,0) | 99 (90,0) | NE [NE; NE] | 0,51 [0,24; 1,09] | 0,0812 |
| Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | |
| 217 | 26 (12,0) | 191 (88,0) | NE [NE; NE] | 110 | 14 (12,7) | 96 (87,3) | NE [12,8; NE] | 0,51 [0,26; 0,99] | 0,0468 |
| Andere Schmerzen | | | | | | | | | |
| 217 | 38 (17,5) | 179 (82,5) | NE [NE; NE] | 110 | 20 (18,2) | 90 (81,8) | NE [16,1; NE] | 0,48 [0,27; 0,85] | 0,0113 |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 war die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline anhand des EORTC QLQ-LC13 nur für „Periphere Neuropathie“ mit 21,3 Monaten im Placebo/CTx-Arm berechenbar. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen für „Husten“, „Mundschmerzen“, „Dysphagie“, „Alopezie“, „Schmerzen in Arm / Schulter“ und „Andere Schmerzen“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab/CTx aus (Tabelle 4-51).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-81, Abbildung 4-82, Abbildung 4-83, Abbildung 4-84, Abbildung 4-85, Abbildung 4-86, Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89 und Abbildung 4-90 dargestellt.

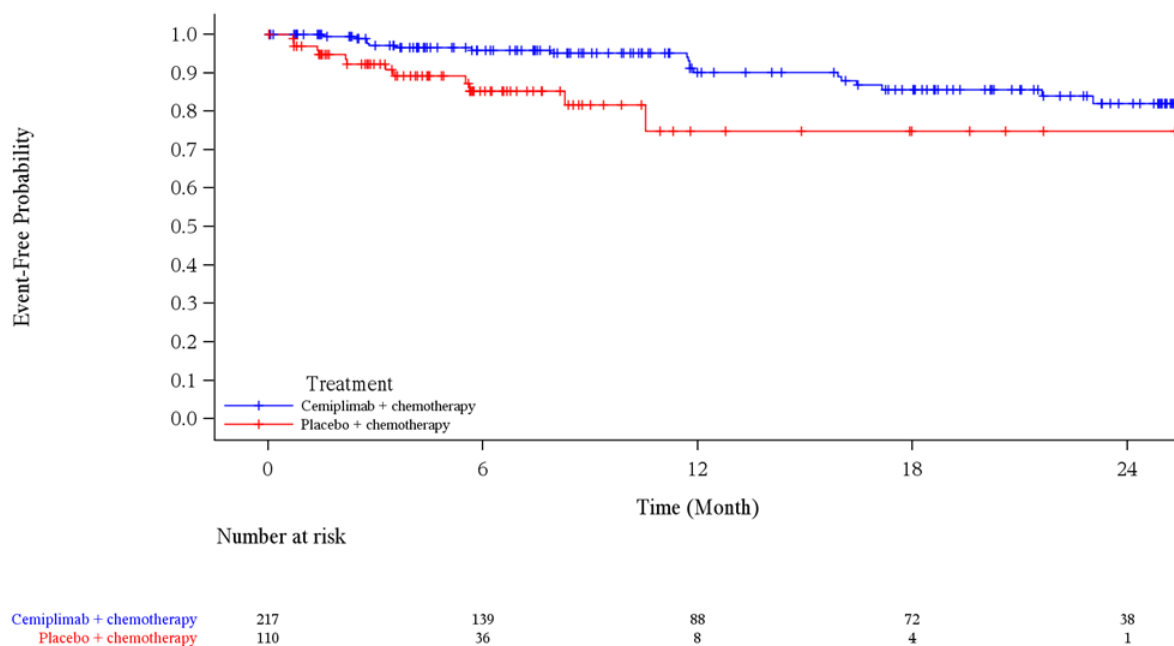


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;
 RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

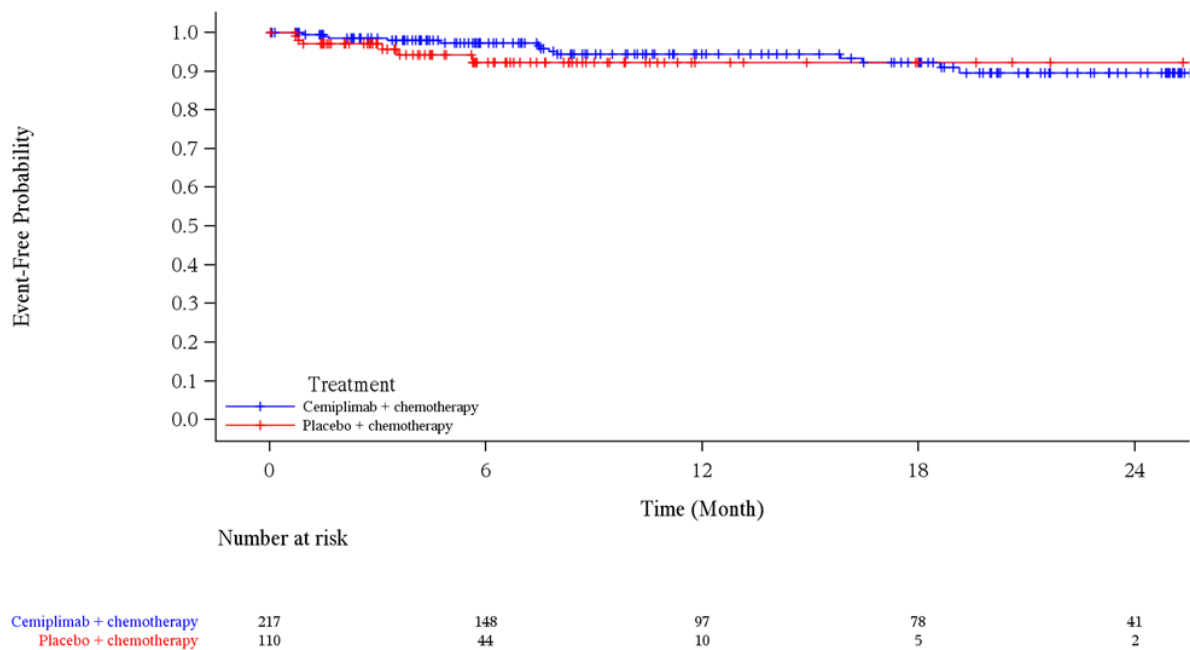


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

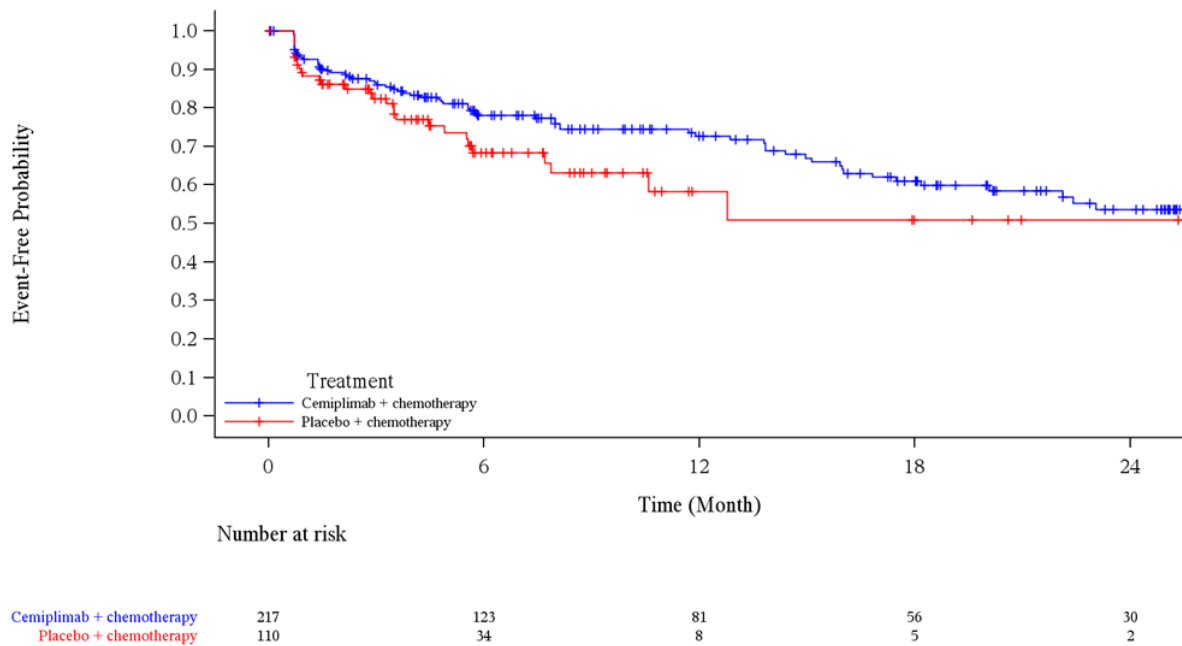


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;
 RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

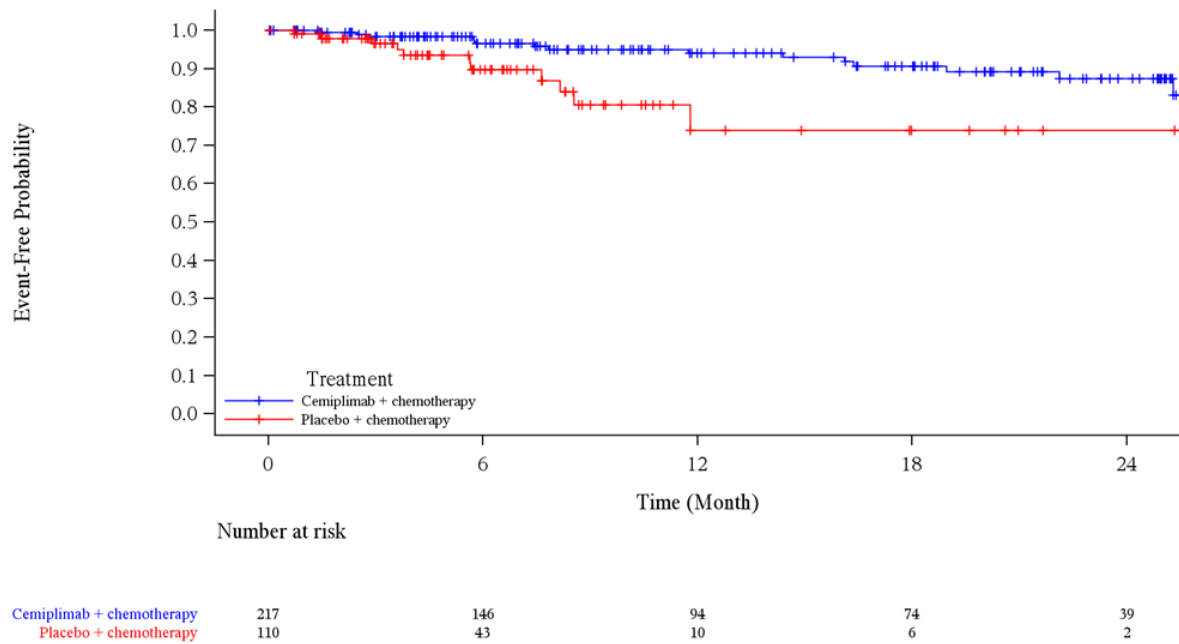


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

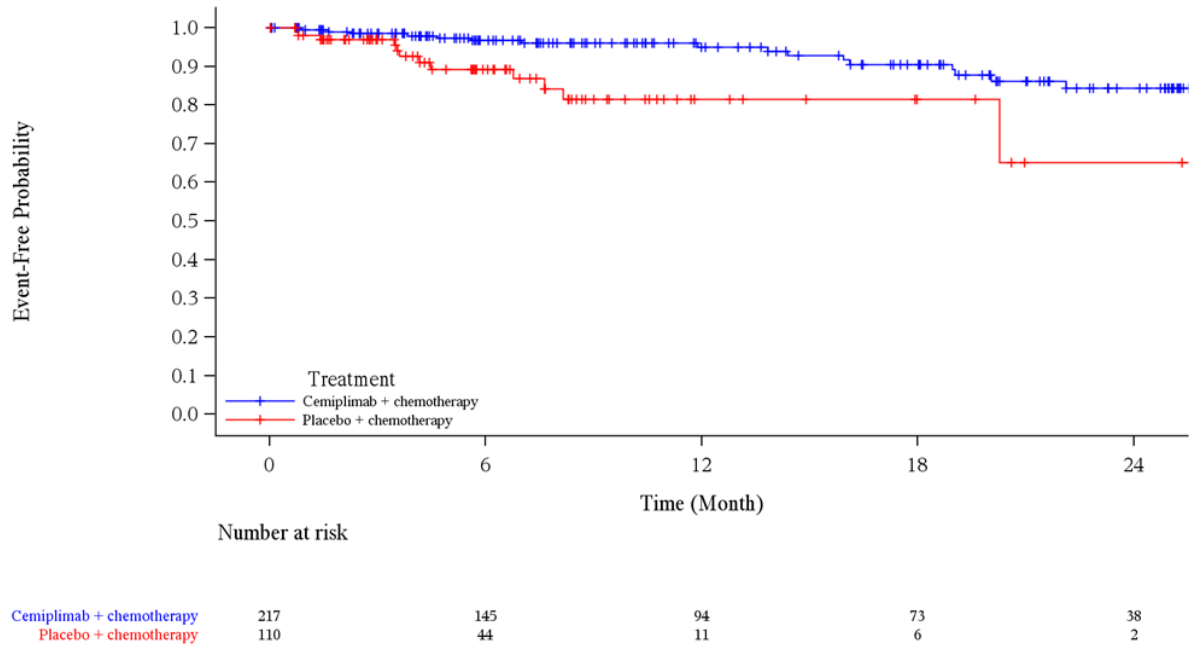


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

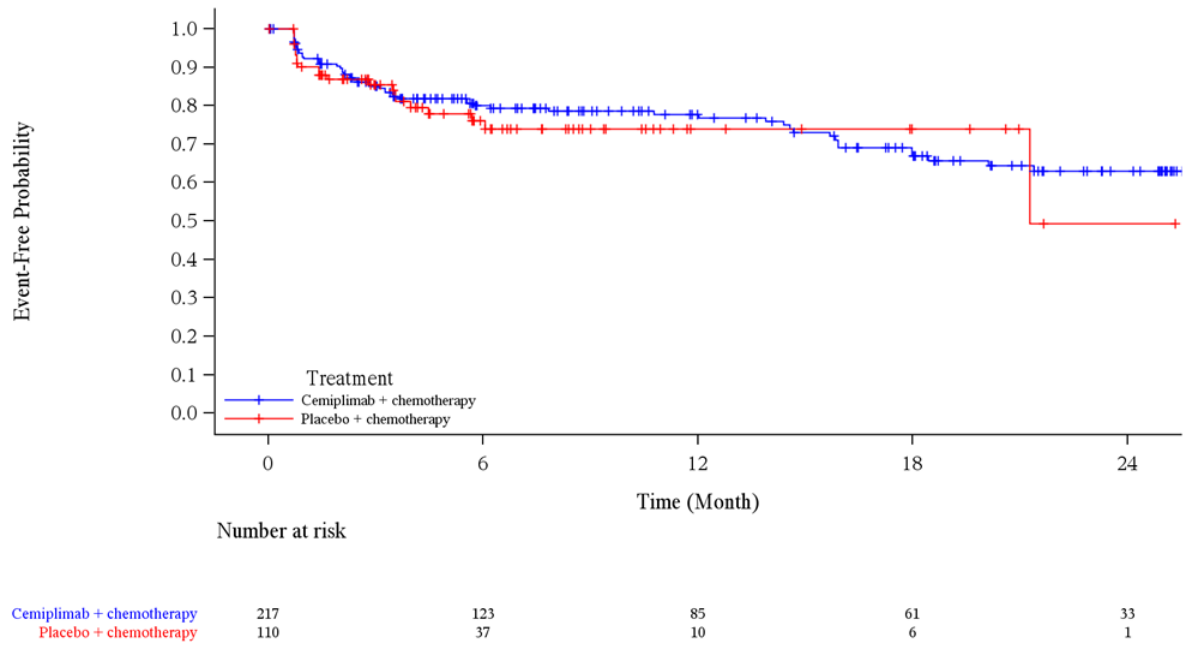


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

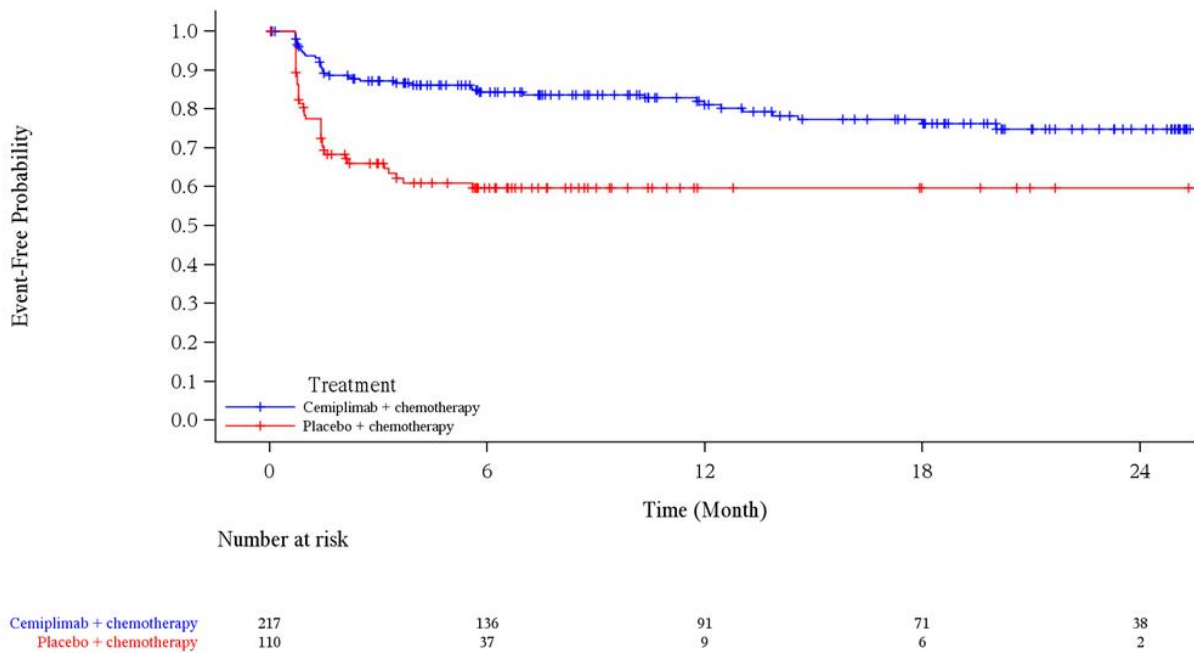


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;
 RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

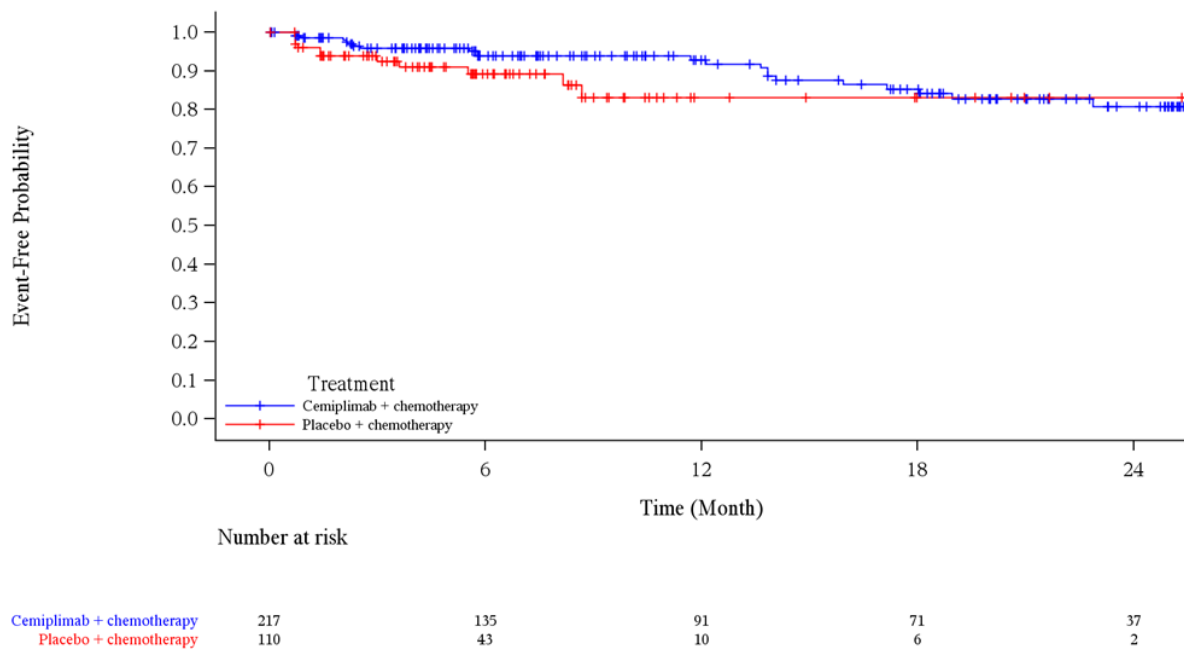


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

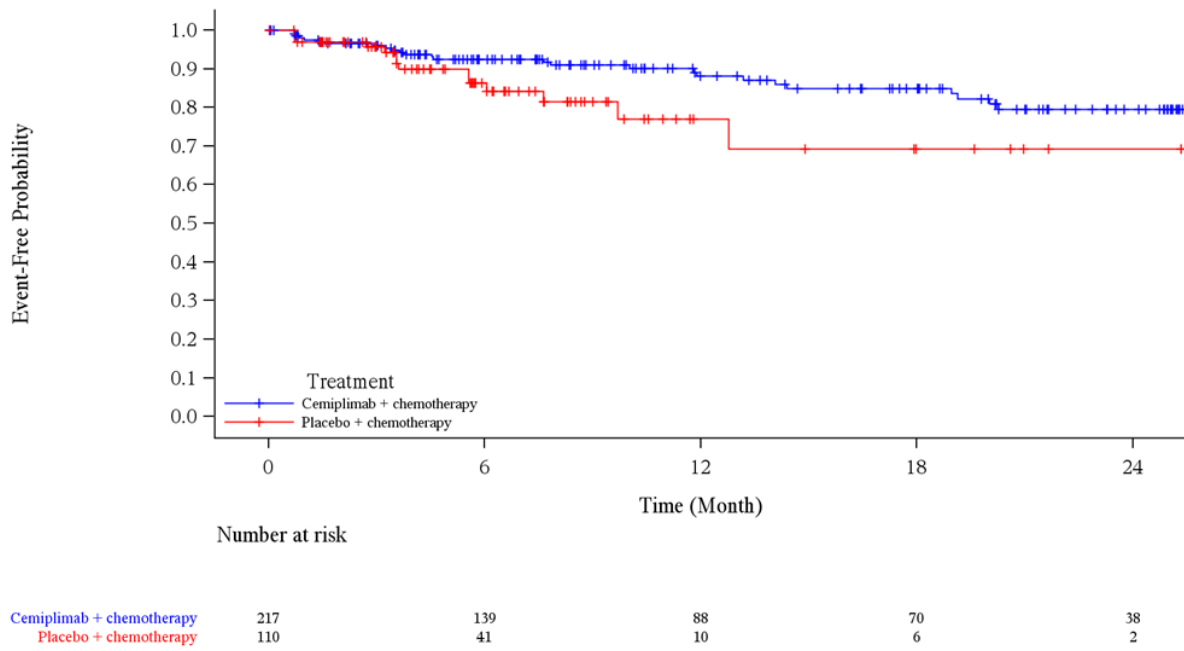
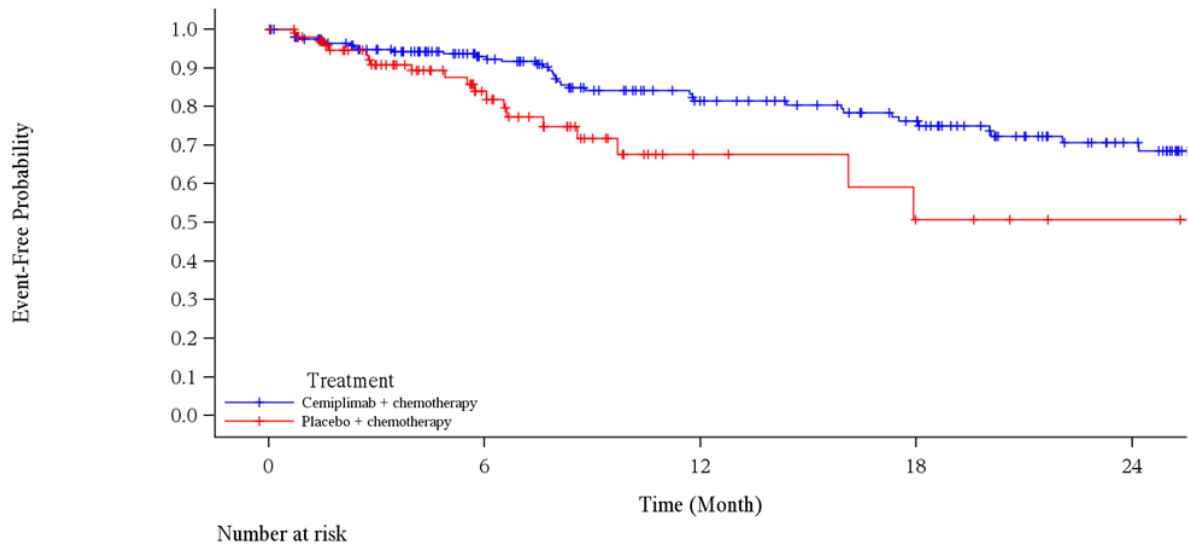


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward;

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a



| Treatment | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 |
|---------------------------|-----|-----|----|----|----|
| Cemiplimab + chemotherapy | 217 | 138 | 89 | 69 | 33 |
| Placebo + chemotherapy | 110 | 41 | 9 | 5 | 2 |

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

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

4.3.1.3.1.6.5 Veränderung der Krankheitssymptomatik gegenüber Baseline

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung gegenüber Baseline der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Husten | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 39,4 (25,91) | | 103 | 36,2 (28,05) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 33,5 (22,34) | -1,91 (3,98) | 102/0 | 31,4 (23,37) | -2,99 (4,02) | 1,08 [-3,55; 5,72] 0,6460 | 0,06 [-0,18; 0,29] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 196/3 | 29,3 (22,86) | -5,97 (4,03) | 96/0 | 26,7 (23,51) | -7,42 (4,12) | 1,45 [-3,70; 6,60] 0,5787 | 0,07 [-0,17; 0,31] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 25,0 (20,79) | -10,22 (4,00) | 81/1 | 25,6 (21,15) | -8,25 (4,15) | -1,96 [-6,98; 3,06] 0,4421 | -0,10 [-0,36; 0,16] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 26,3 (21,20) | -8,90 (4,03) | 74/1 | 22,7 (23,35) | -10,88 (4,25) | 1,97 [-3,46; 7,41] 0,4761 | 0,10 [-0,17; 0,37] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 23,9 (21,75) | -10,91 (4,05) | 70/0 | 20,5 (22,19) | -12,16 (4,28) | 1,25 [-4,35; 6,85] 0,6604 | 0,06 [-0,21; 0,34] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/6 | 23,3 (21,46) | -11,42 (4,08) | 60/1 | 21,9 (25,01) | -9,67 (4,43) | -1,75 [-7,87; 4,38] 0,5748 | -0,08 [-0,38; 0,21] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 19,5 (20,72) | -13,74 (4,11) | 40/1 | 23,6 (26,08) | -11,22 (4,63) | -2,52 [-9,28; 4,24] 0,4636 | -0,13 [-0,48; 0,22] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 18,2 (20,76) | -14,27 (4,14) | 25/1 | 25,6 (19,57) | -7,78 (4,98) | -6,48 [-14,27; 1,31] 0,1022 | -0,35 [-0,78; 0,08] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 19,1 (23,62) | -10,53 (4,31) | 12/1 | 20,5 (21,68) | -15,02 (6,31) | 4,49 [-6,63; 15,61] 0,4262 | 0,23 [-0,35; 0,81] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|-------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 18,7 (21,2) | -12,08 (4,31) | 11/0 | 30,3 (31,46) | -5,77 (6,49) | -6,31 [-17,83; 5,22] 0,2811 | -0,34 [-0,97; 0,29] |
| Hämoptoe | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 4,2 (12,42) | | 103 | 3,6 (13,13) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 3,8 (12,95) | -0,61 (1,84) | 103/0 | 5,2 (13,00) | 0,90 (1,96) | -1,52 [-4,48; 1,45] 0,3153 | -0,12 [-0,36; 0,12] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 196/3 | 3,0 (10,69) | -1,55 (1,78) | 96/0 | 3,5 (11,32) | -0,54 (1,85) | -1,01 [-3,52; 1,50] 0,4293 | -0,10 [-0,34; 0,15] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 1,7 (7,44) | -2,55 (1,72) | 81/1 | 2,0 (9,58) | -2,23 (1,77) | -0,32 [-2,34; 1,70] 0,7525 | -0,04 [-0,30; 0,22] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 182/4 | 1,6 (9,35) | -2,65 (1,79) | 74/1 | 4,0 (12,20) | -0,29 (1,94) | -2,37 [-5,13; 0,39] 0,0920 | -0,23 [-0,50; 0,04] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 1,3 (7,34) | -3,00 (1,72) | 70/0 | 2,4 (8,65) | -1,94 (1,80) | -1,06 [-3,19; 1,07] 0,3281 | -0,14 [-0,41; 0,14] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/6 | 1,4 (9,17) | -2,77 (1,79) | 60/1 | 2,7 (11,05) | -1,32 (1,98) | -1,46 [-4,32; 1,41] 0,3171 | -0,15 [-0,44; 0,14] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 1,9 (9,54) | -1,81 (1,87) | 40/1 | 3,3 (14,54) | -0,34 (2,26) | -1,47 [-5,25; 2,31] 0,4428 | -0,13 [-0,48; 0,21] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 1,4 (8,06) | -2,32 (1,77) | 25/1 | 1,3 (6,54) | -2,88 (2,05) | 0,56 [-2,54; 3,66] 0,7196 | 0,08 [-0,35; 0,50] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 1,9 (9,13) | -1,69 (1,83) | 12/1 | 2,6 (9,25) | -2,23 (2,58) | 0,54 [-3,91; 4,99] 0,8116 | 0,07 [-0,51; 0,65] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 1,5 (6,87) | -2,03 (1,78) | 11/0 | 3,0 (10,05) | -1,90 (2,41) | -0,13 [-4,08; 3,82] 0,9474 | -0,02 [-0,65; 0,60] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Dyspnoe | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 29,4 (22,14) | | 103 | 26,3 (19,62) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 25,5 (18,71) | -1,59 (3,65) | 103/0 | 23,7 (18,61) | -2,10 (3,64) | 0,51 [-3,32; 4,35] 0,7924 | 0,03 [-0,20; 0,27] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 195/4 | 25,7 (18,44) | -1,17 (3,66) | 96/0 | 20,8 (17,23) | -4,48 (3,67) | 3,32 [-0,68; 7,32] 0,1037 | 0,20 [-0,04; 0,45] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 22,3 (16,83) | -4,29 (3,67) | 81/1 | 21,5 (19,63) | -3,67 (3,73) | -0,62 [-4,77; 3,53] 0,7695 | -0,04 [-0,30; 0,22] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 182/4 | 22,9 (18,49) | -3,55 (3,70) | 74/1 | 20,1 (18,51) | -4,01 (3,83) | 0,46 [-4,16; 5,07] 0,8456 | 0,03 [-0,24; 0,29] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 23,6 (18,67) | -2,38 (3,72) | 70/0 | 20,5 (18,60) | -3,09 (3,86) | 0,72 [-4,05; 5,48] 0,7672 | 0,04 [-0,23; 0,32] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/6 | 23,6 (18,63) | -2,45 (3,72) | 60/1 | 20,6 (18,57) | -3,04 (3,91) | 0,59 [-4,35; 5,53] 0,8141 | 0,03 [-0,26; 0,33] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 22,6 (19,47) | -2,16 (3,81) | 40/1 | 27,1 (24,60) | 0,56 (4,23) | -2,72 [-8,84; 3,39] 0,3808 | -0,15 [-0,5; 0,19] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 19,0 (18,17) | -4,65 (3,83) | 25/1 | 24,8 (23,79) | 0,88 (4,43) | -5,53 [-12,27; 1,20] 0,1069 | -0,35 [-0,77; 0,08] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 22,7 (21,44) | -0,45 (3,91) | 12/1 | 18,8 (17,20) | 2,61 (5,30) | -3,06 [-12,01; 5,89] 0,5012 | -0,20 [-0,77; 0,38] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 22,2 (20,55) | -0,80 (3,96) | 11/0 | 20,2 (20,98) | 3,79 (5,66) | -4,59 [-14,48; 5,3] 0,3601 | -0,29 [-0,92; 0,34] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|-------------|--|------------------------|-------------|--|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Mundschmerzen | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 4,1 (14,01) | | 103 | 1,9 (7,85) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 4,3 (13,38) | 1,93 (2,28) | 102/0 | 3,3 (9,96) | 1,42 (2,32) | 0,51 [-2,31; 3,33] 0,7227 | 0,04 [-0,19; 0,28] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/3 | 5,0 (14,85) | 2,54 (2,32) | 96/0 | 3,5 (11,32) | 1,64 (2,40) | 0,90 [-2,27; 4,07] 0,5771 | 0,07 [-0,17; 0,31] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 4,7 (13,9) | 2,08 (2,32) | 81/1 | 4,9 (13,98) | 3,30 (2,44) | -1,21 [-4,47; 2,04] 0,4632 | -0,10 [-0,35; 0,16] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/4 | 4,5 (12,85) | 1,89 (2,33) | 74/1 | 4,4 (15,82) | 3,13 (2,52) | -1,24 [-4,75; 2,26] 0,4855 | -0,09 [-0,36; 0,17] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 4,4 (12,38) | 1,89 (2,32) | 70/0 | 5,7 (13,87) | 4,18 (2,05) | -2,29 [-5,70; 1,12] 0,1867 | -0,18 [-0,46; 0,09] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/6 | 5,9 (15,14) | 3,48 (2,40) | 60/1 | 4,4 (12,87) | 2,47 (2,74) | 1,01 [-3,25; 5,27] 0,6413 | 0,07 [-0,22; 0,36] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 4,7 (14,09) | 1,84 (2,45) | 40/1 | 7,3 (19,02) | 6,81 (2,98) | -4,96 [-9,93; -0,00] 0,0499 | -0,35 [-0,70; 0,00] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 5,1 (12,85) | 2,12 (2,40) | 25/1 | 5,1 (12,26) | 3,56 (3,01) | -1,44 [-6,49; 3,61] 0,5751 | -0,12 [-0,55; 0,30] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 5,5 (14,08) | 3,34 (2,49) | 12/1 | 5,1 (12,52) | 5,17 (3,94) | -1,83 [-9,03; 5,36] 0,6155 | -0,15 [-0,72; 0,43] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 7,3 (18,46) | 5,50 (2,76) | 11/0 | 3,0 (10,05) | 1,39 (4,94) | 4,11 [-5,54; 13,76] 0,4013 | 0,26 [-0,36; 0,89] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|-------------|---|------------------------|-------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Dysphagie | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 4,6 (14,79) | | 103 | 2,9 (10,55) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 3,5 (12,16) | 0,34 (1,96) | 103/0 | 3,2 (9,92) | 0,55 (2,00) | -0,21 [-2,72; 2,29] 0,8668 | -0,02 [-0,26; 0,22] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/3 | 4,8 (13,53) | 1,65 (1,99) | 96/0 | 1,7 (7,45) | -0,97 (2,07) | 2,63 [-0,18; 5,44] 0,0665 | 0,23 [-0,02; 0,47] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 4,7 (13,90) | 1,55 (2,00) | 81/1 | 2,4 (8,73) | -0,02 (2,15) | 1,56 [-1,45; 4,58] 0,3083 | 0,13 [-0,13; 0,39] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/4 | 4,5 (13,31) | 1,31 (2,01) | 74/1 | 2,2 (8,37) | 0,33 (2,18) | 0,99 [-2,13; 4,11] 0,5342 | 0,08 [-0,18; 0,35] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 4,6 (14,81) | 1,52 (2,10) | 70/0 | 4,8 (15,32) | 2,91 (2,41) | -1,39 [-5,32; 2,53] 0,4849 | -0,10 [-0,37; 0,18] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/6 | 4,5 (12,03) | 1,34 (1,99) | 60/1 | 2,2 (8,32) | -0,08 (2,19) | 1,42 [-1,70; 4,55] 0,3709 | 0,13 [-0,16; 0,43] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 4,5 (14,98) | 1,93 (2,15) | 40/1 | 4,1 (11,04) | 1,12 (2,69) | 0,81 [-3,89; 5,51] 0,7346 | 0,06 [-0,29; 0,41] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 2,3 (8,45) | -0,40 (1,97) | 25/1 | 2,6 (9,06) | 0,42 (2,3) | -0,82 [-4,33; 2,70] 0,6467 | -0,10 [-0,52; 0,33] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 4,2 (11,12) | 2,28 (2,12) | 12/1 | 2,6 (9,25) | 1,50 (3,12) | 0,78 [-4,83; 6,40] 0,7829 | 0,08 [-0,50; 0,66] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 5,9 (15,39) | 4,41 (2,47) | 11/0 | 0,0 (0,00) | 1,01 (4,83) | 3,40 [-6,17; 12,97] 0,4822 | 0,22 [-0,41; 0,85] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Periphere Neuropathie | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 7,8 (17,53) | | 103 | 5,8 (15,78) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 13,1 (21,91) | 0,78 (4,45) | 103/0 | 12,0 (21,32) | 0,56 (4,44) | 0,21 [-4,50; 4,93] 0,9292 | 0,01 [-0,23; 0,25] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/3 | 17,2 (26,31) | 5,30 (4,58) | 96/0 | 14,9 (25,07) | 3,70 (4,71) | 1,60 [-4,45; 7,66] 0,6026 | 0,06 [-0,18; 0,31] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 18,9 (25,88) | 7,12 (4,60) | 81/1 | 19,1 (30,10) | 6,72 (4,85) | 0,40 [-6,05; 6,85] 0,9027 | 0,02 [-0,24; 0,27] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 21,6 (27,73) | 9,39 (4,62) | 74/1 | 18,2 (27,01) | 5,07 (4,91) | 4,32 [-2,36; 11,00] 0,2043 | 0,17 [-0,10; 0,44] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 21,7 (29,92) | 9,77 (4,66) | 70/0 | 21,4 (27,82) | 8,41 (5,03) | 1,36 [-5,75; 8,47] 0,7076 | 0,05 [-0,22; 0,33] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 22,9 (29,36) | 10,23 (4,71) | 60/1 | 18,6 (27,57) | 5,90 (5,20) | 4,33 [-3,35; 12,00] 0,2684 | 0,16 [-0,13; 0,46] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 20,4 (27,75) | 7,80 (4,68) | 40/1 | 21,1 (26,62) | 8,01 (5,28) | -0,21 [-8,08; 7,67] 0,9589 | -0,01 [-0,36; 0,34] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 17,7 (26,83) | 4,88 (4,69) | 25/1 | 12,8 (19,04) | 0,71 (5,50) | 4,17 [-4,50; 12,83] 0,3439 | 0,20 [-0,22; 0,63] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 18,8 (28,26) | 6,71 (4,81) | 12/1 | 23,1 (28,50) | 5,43 (6,75) | 1,28 [-10,48; 13,04] 0,8299 | 0,06 [-0,51; 0,64] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 16,5 (25,03) | 4,37 (4,91) | 11/0 | 15,2 (22,92) | -0,98 (7,91) | 5,35 [-9,02; 19,72] 0,4621 | 0,23 [-0,40; 0,86] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|--|------------------------|--------------|--|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Alopezie | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 4,8 (16,62) | | 103 | 1,0 (7,32) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 28,2 (34,83) | 14,70 (5,49) | 103/0 | 25,9 (34,91) | 14,11 (5,69) | 0,59 [-7,01; 8,19] 0,8787 | 0,02 [-0,22; 0,25] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/3 | 34,7 (34,38) | 21,66 (5,52) | 96/0 | 32,6 (33,85) | 20,31 (5,76) | 1,35 [-6,55; 9,25] 0,7364 | 0,04 [-0,20; 0,28] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 33,0 (33,24) | 20,12 (5,52) | 81/1 | 33,3 (37,04) | 20,75 (5,84) | -0,63 [-8,72; 7,47] 0,8793 | -0,02 [-0,28; 0,24] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 29,9 (33,61) | 16,94 (5,53) | 74/1 | 32,9 (34,00) | 19,29 (5,96) | -2,34 [-10,73; 6,04] 0,5827 | -0,07 [-0,34; 0,19] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 25,4 (31,11) | 12,33 (5,51) | 70/0 | 34,3 (34,51) | 20,70 (5,96) | -8,37 [-16,70; -0,04] 0,0488 | -0,28 [-0,55; 0,00] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/6 | 14,6 (25,14) | 1,32 (5,42) | 60/1 | 16,4 (27,64) | 3,96 (5,83) | -2,64 [-10,35; 5,07] 0,5005 | -0,10 [-0,39; 0,19] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 8,9 (20,98) | -4,62 (5,38) | 40/1 | 12,2 (26,62) | 0,50 (5,86) | -5,12 [-12,97; 2,73] 0,2001 | -0,23 [-0,57; 0,12] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 7,1 (17,41) | -4,65 (5,37) | 25/1 | 14,1 (30,07) | -0,60 (5,87) | -4,06 [-11,98; 3,87] 0,3138 | -0,22 [-0,64; 0,21] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 9,7 (21,71) | -3,33 (5,53) | 12/1 | 7,7 (19,97) | -0,22 (7,15) | -3,11 [-14,66; 8,44] 0,5950 | -0,15 [-0,73; 0,42] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 9,9 (21,37) | -3,31 (5,51) | 11/0 | 12,1 (22,47) | 1,19 (7,11) | -4,51 [-15,93; 6,92] 0,4371 | -0,24 [-0,87; 0,38] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Brustschmerzen | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 22,2 (26,81) | | 103 | 21,4 (26,75) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 15,3 (22,63) | -10,56 (3,79) | 103/0 | 17,8 (22,78) | -7,52 (3,85) | -3,03 [-7,70; 1,64] 0,2027 | -0,15 [-0,39; 0,08] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 196/3 | 14,2 (21,28) | -11,67 (3,77) | 96/0 | 13,5 (19,69) | -11,30 (3,83) | -0,37 [-4,97; 4,22] 0,8729 | -0,02 [-0,26; 0,22] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 14,8 (21,22) | -11,01 (3,80) | 81/1 | 14,2 (19,62) | -10,36 (3,95) | -0,65 [-5,64; 4,35] 0,7992 | -0,03 [-0,29; 0,23] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/4 | 13,5 (20,32) | -12,16 (3,79) | 74/1 | 14,2 (19,89) | -9,89 (3,98) | -2,27 [-7,30; 2,75] 0,3740 | -0,12 [-0,39; 0,15] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 13,3 (19,46) | -12,43 (3,79) | 70/0 | 13,8 (23,74) | -10,50 (4,00) | -1,93 [-7,03; 3,17] 0,4570 | -0,10 [-0,38; 0,17] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 14,4 (21,12) | -11,42 (3,80) | 60/1 | 14,8 (21,54) | -9,14 (4,05) | -2,28 [-7,56; 3,01] 0,3972 | -0,13 [-0,42; 0,17] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 16,0 (22,36) | -7,93 (3,98) | 40/1 | 19,5 (28,84) | -5,76 (4,67) | -2,17 [-9,57; 5,23] 0,5640 | -0,10 [-0,45; 0,25] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 10,5 (17,31) | -12,73 (3,85) | 25/1 | 14,1 (19,26) | -7,72 (4,45) | -5,01 [-11,70; 1,68] 0,1412 | -0,32 [-0,74; 0,11] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 13,6 (22,11) | -8,29 (3,98) | 12/1 | 7,7 (14,62) | -9,96 (5,67) | 1,67 [-8,09; 11,42] 0,7362 | 0,10 [-0,48; 0,67] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 12,5 (18,36) | -9,82 (4,06) | 11/0 | 15,2 (31,14) | -1,26 (6,48) | -8,56 [-20,10; 2,99] 0,1448 | -0,46 [-1,09; 0,17] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 16,4 (25,97) | | 103 | 15,9 (24,18) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 14,0 (22,28) | -4,14 (3,86) | 103/0 | 12,9 (22,50) | -4,93 (3,90) | 0,79 [-3,69; 5,27] 0,7286 | 0,04 [-0,19; 0,28] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/3 | 14,3 (22,79) | -3,75 (3,87) | 96/0 | 10,1 (18,17) | -6,61 (3,93) | 2,86 [-1,79; 7,51] 0,2269 | 0,15 [-0,09; 0,39] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 13,7 (21,91) | -4,46 (3,87) | 81/1 | 8,9 (16,60) | -8,09 (3,98) | 3,63 [-1,06; 8,32] 0,1283 | 0,20 [-0,06; 0,46] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 12,5 (19,83) | -5,57 (3,88) | 73/2 | 11,6 (21,57) | -5,22 (4,03) | -0,35 [-5,27; 4,57] 0,8889 | -0,02 [-0,29; 0,25] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 12,7 (22,59) | -5,35 (3,95) | 70/0 | 11,0 (21,77) | -5,67 (4,23) | 0,32 [-5,39; 6,02] 0,9129 | 0,02 [-0,26; 0,29] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 12,0 (20,73) | -6,02 (3,96) | 60/1 | 14,2 (24,69) | -2,65 (4,29) | -3,37 [-9,26; 2,53] 0,2617 | -0,17 [-0,46; 0,13] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/8 | 12,9 (21,69) | -4,02 (4,04) | 40/1 | 13,0 (28,75) | -3,43 (4,65) | -0,59 [-7,70; 6,51] 0,8696 | -0,03 [-0,38; 0,32] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/8 | 12,5 (18,43) | -3,81 (4,02) | 25/1 | 12,8 (19,04) | -0,13 (4,70) | -3,67 [-10,90; 3,55] 0,3169 | -0,21 [-0,64; 0,21] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 14,2 (23,62) | -0,66 (4,07) | 12/1 | 7,7 (14,62) | -0,94 (5,35) | 0,28 [-8,65; 9,21] 0,9513 | 0,02 [-0,56; 0,59] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 15,0 (22,37) | 0,21 (4,13) | 11/0 | 9,1 (21,56) | 0,9 (6,20) | -0,69 [-11,52; 10,15] 0,9006 | -0,04 [-0,66; 0,59] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|---------------------------|--------------|--|------------------------|--------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | | | | | | | | |
| Andere Schmerzen | | | | | | | | |
| Baseline | 207 | 14,7 (24,90) | | 103 | 15,5 (25,49) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 205/0 | 14,6 (26,25) | -1,60 (4,23) | 102/0 | 11,1 (20,62) | -5,68 (4,29) | 4,07 [-1,08; 9,23] 0,1207 | 0,19 [-0,05; 0,43] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 192/4 | 13,9 (24,77) | -2,18 (4,26) | 96/0 | 13,9 (23,03) | -2,62 (4,36) | 0,44 [-5,05; 5,93] 0,8750 | 0,02 [-0,22; 0,26] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 190/0 | 15,6 (25,81) | -0,65 (4,32) | 81/1 | 16,7 (26,32) | -0,13 (4,57) | -0,52 [-6,75; 5,71] 0,8689 | -0,02 [-0,28; 0,24] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 180/4 | 13,9 (24,49) | -2,21 (4,25) | 73/2 | 10,2 (18,15) | -5,82 (4,44) | 3,61 [-2,00; 9,21] 0,2067 | 0,17 [-0,10; 0,44] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 177/3 | 13,1 (23,50) | -3,01 (4,26) | 70/0 | 11,4 (22,62) | -5,17 (4,52) | 2,17 [-3,72; 8,05] 0,4694 | 0,10 [-0,17; 0,38] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 162/6 | 13,9 (24,04) | -2,90 (4,31) | 60/1 | 15,3 (24,78) | -1,07 (4,69) | -1,83 [-8,36; 4,70] 0,5819 | -0,08 [-0,37; 0,21] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 132/9 | 15,8 (25,07) | -0,02 (4,47) | 40/1 | 19,5 (30,71) | 2,36 (5,30) | -2,38 [-10,91; 6,15] 0,5825 | -0,10 [-0,44; 0,25] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 108/8 | 10,3 (19,37) | -4,20 (4,30) | 25/1 | 10,3 (18,30) | -3,27 (4,97) | -0,93 [-8,44; 6,57] 0,8062 | -0,05 [-0,48; 0,37] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 100/2 | 11,1 (20,08) | -3,38 (4,42) | 12/1 | 17,9 (25,88) | 2,06 (6,02) | -5,45 [-15,59; 4,70] 0,2905 | -0,31 [-0,89; 0,27] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 85/5 | 10,7 (19,88) | -3,98 (4,40) | 11/0 | 9,1 (21,56) | -7,40 (6,41) | 3,42 [-7,56; 14,39] 0,5389 | 0,19 [-0,43; 0,82] |
| Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF. | | | | | | | | |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx | | | Placebo/CTx | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|----------------|----------|---|-------------|----------|---|---|---------------------|
| | (N=217) | | | (N=110) | | | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | | |
| <p>a: Die abhängige Variable für das MMRM ist die Veränderung der Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Prädiktoren sind die entsprechenden Ausgangswerte, Behandlung, Visite, geografische Region, Histologie, Behandlung zur Visite und Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für die mittels MMRM-Analysen berechneten Veränderungen der Krankheitssymptomatik anhand des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 gegenüber Baseline für die betrachteten Zyklen 2 bis 21 ebenfalls vergleichbare Ergebnisse zwischen den beiden Studienarmen. Statistisch signifikante Unterschiede wurden lediglich für „Mundschmerzen“ in Zyklus 12 und für „Alopezie“ in Zyklus 6 zugunsten von Cemiplimab/CTx erfasst (Tabelle 4-52).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-91, Abbildung 4-92, Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95, Abbildung 4-96, Abbildung 4-97, Abbildung 4-98, Abbildung 4-99 und Abbildung 4-100 dargestellt.

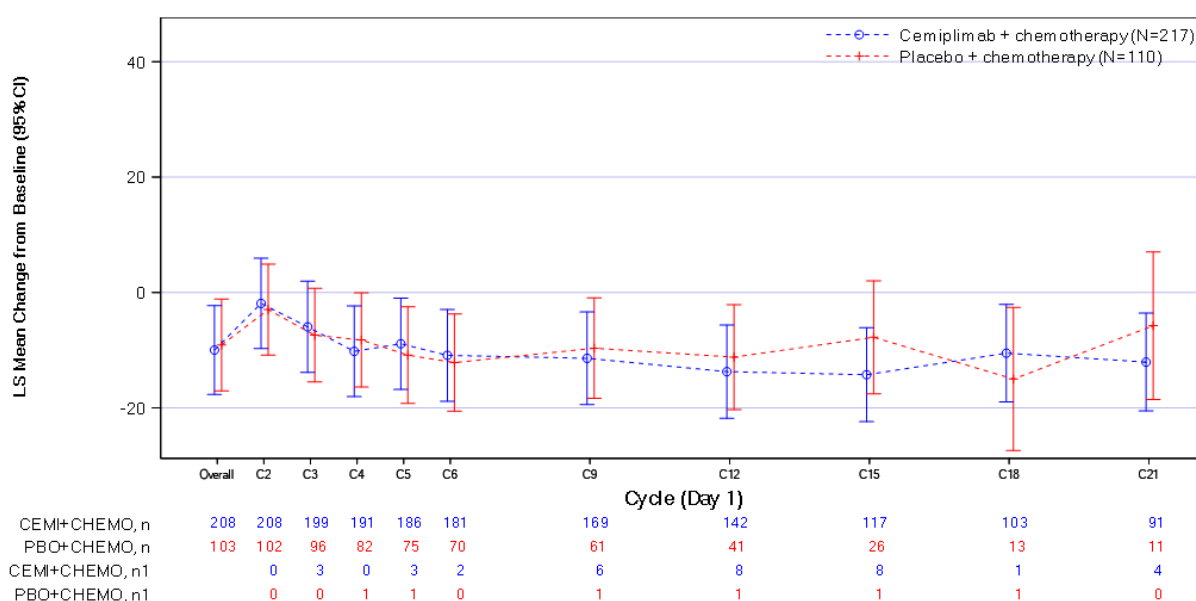


Abbildung 4-91: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

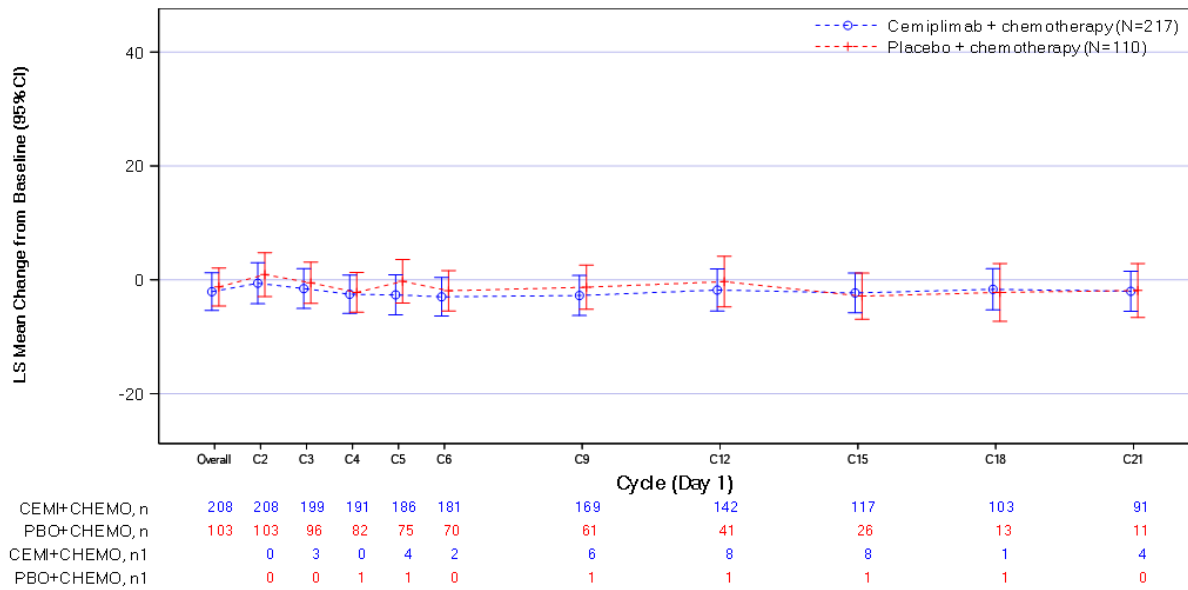


Abbildung 4-92: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Hämoptoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

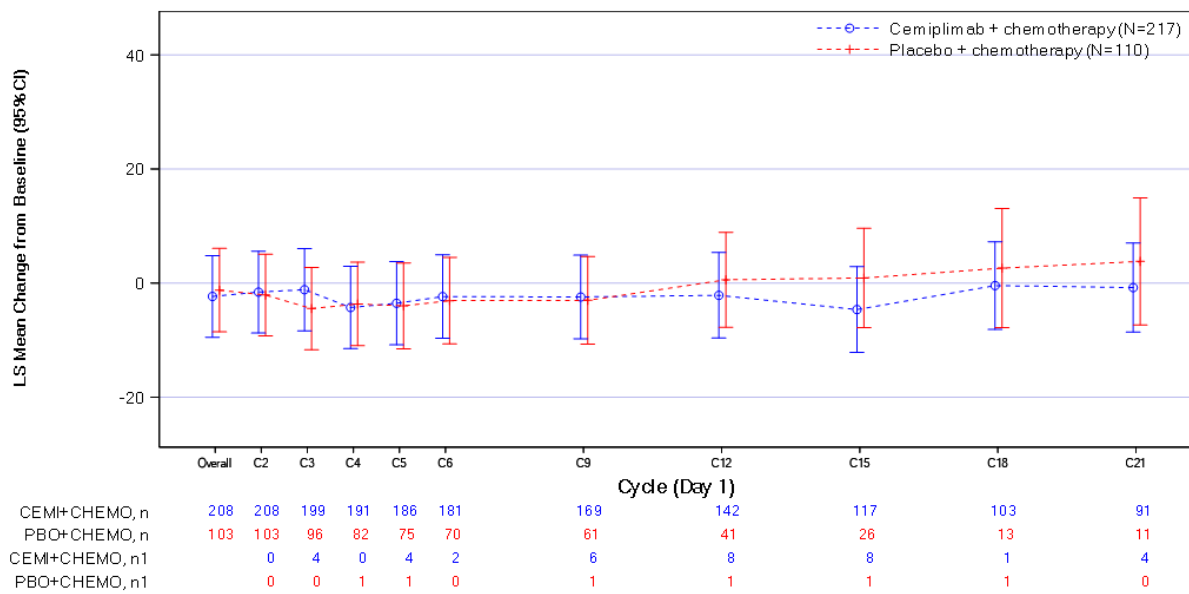


Abbildung 4-93: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

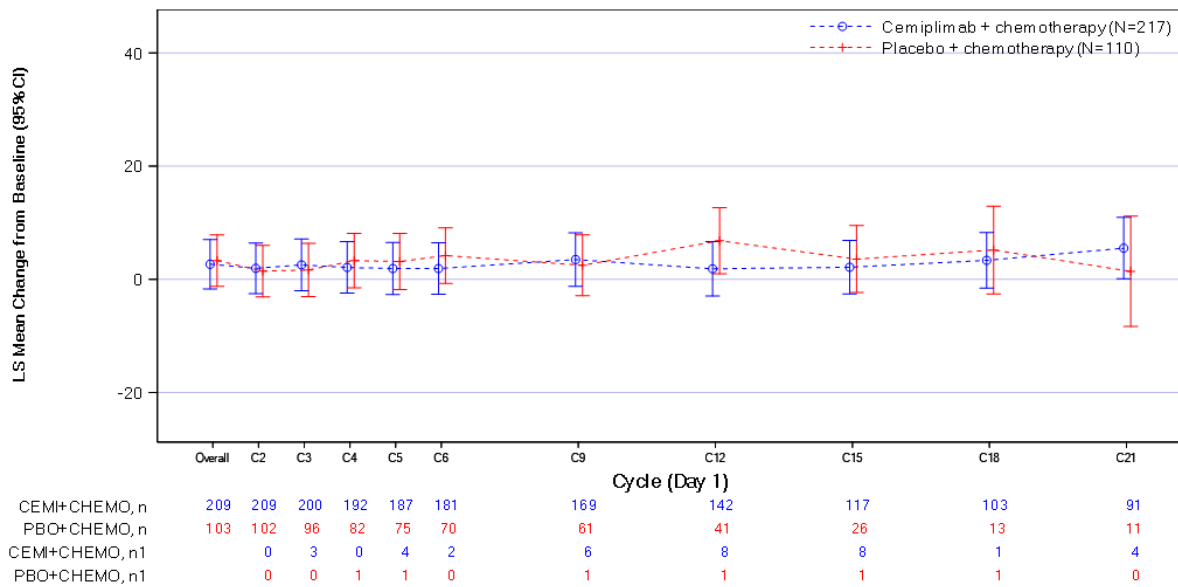


Abbildung 4-94: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

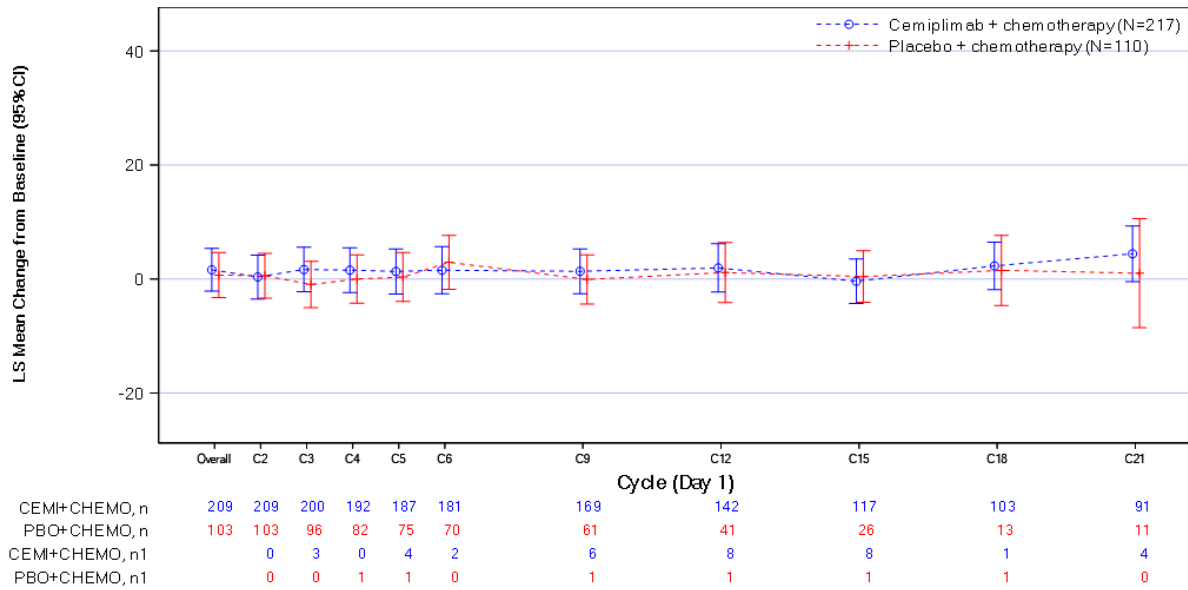


Abbildung 4-95: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dysphagie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

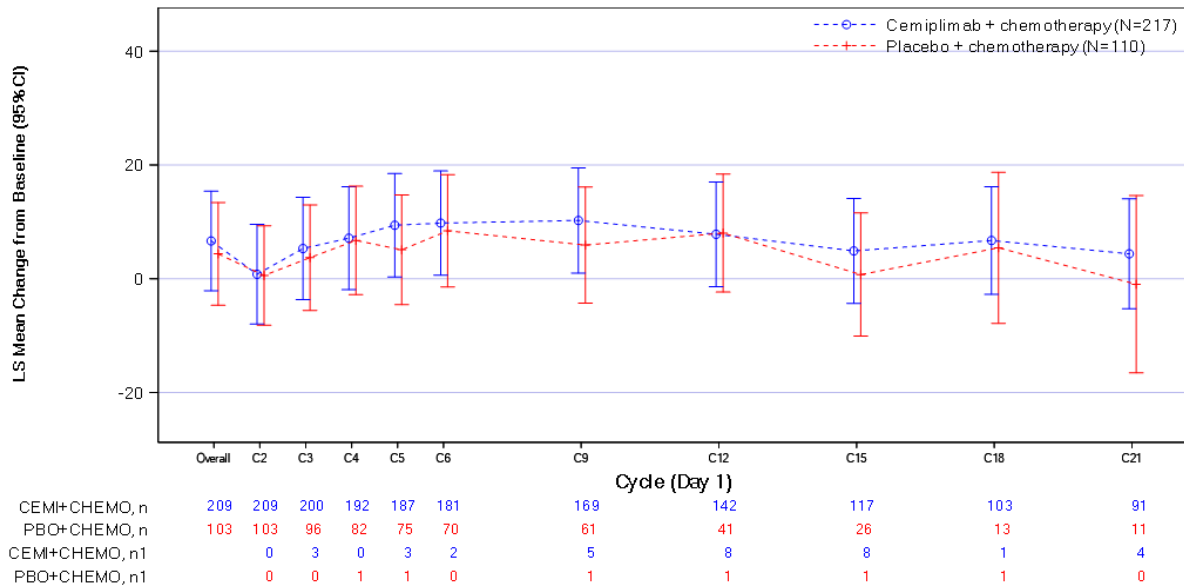


Abbildung 4-96: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

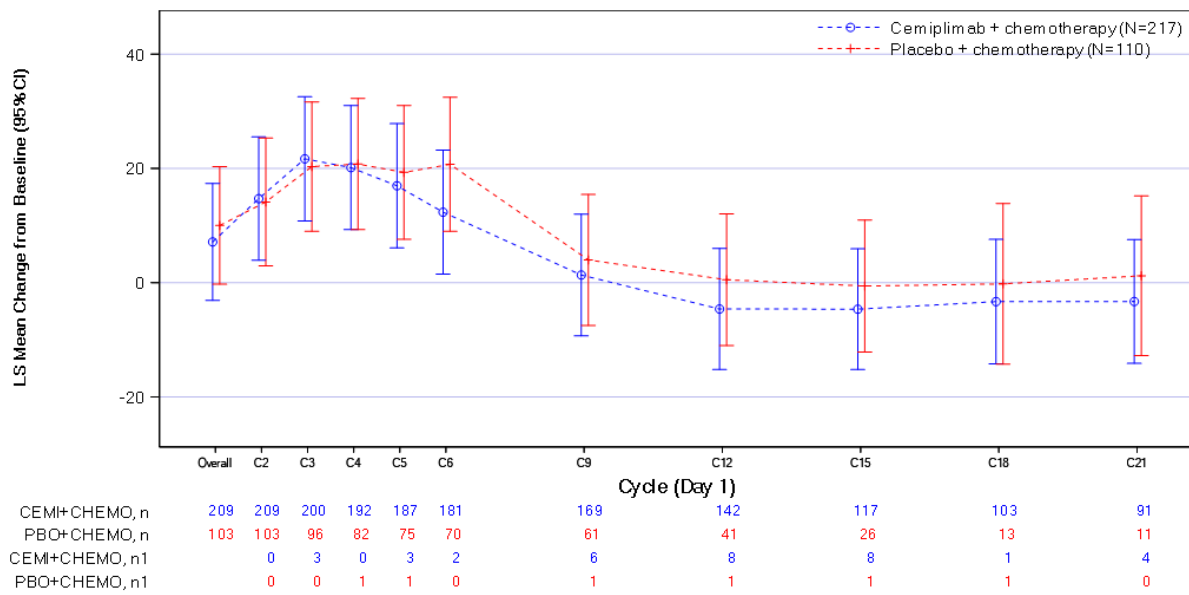


Abbildung 4-97: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

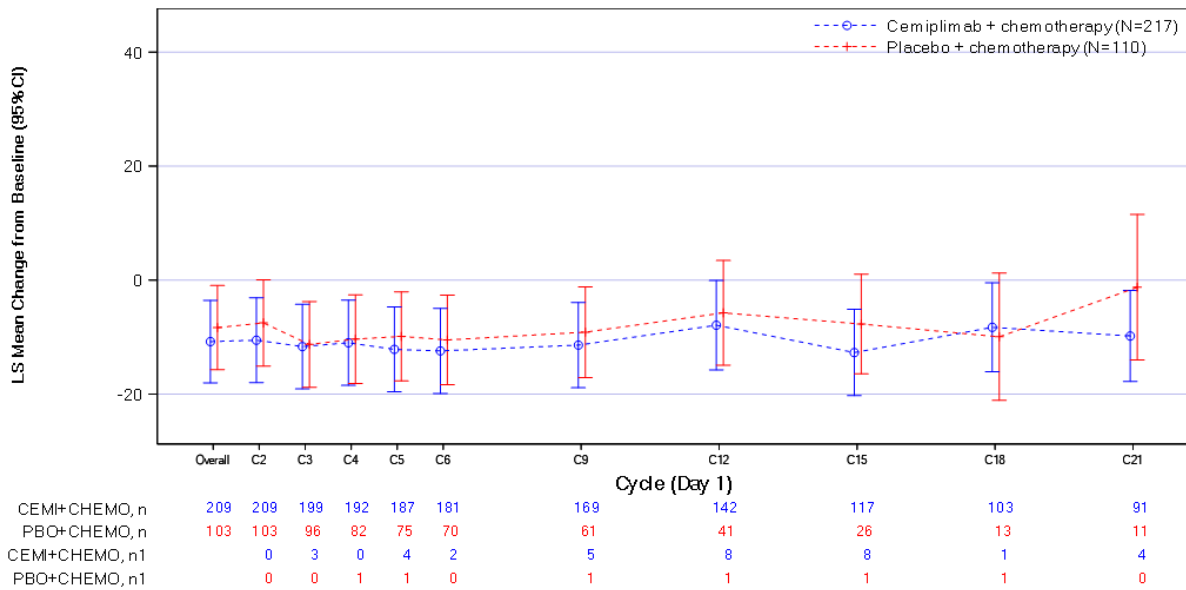


Abbildung 4-98: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Brustschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

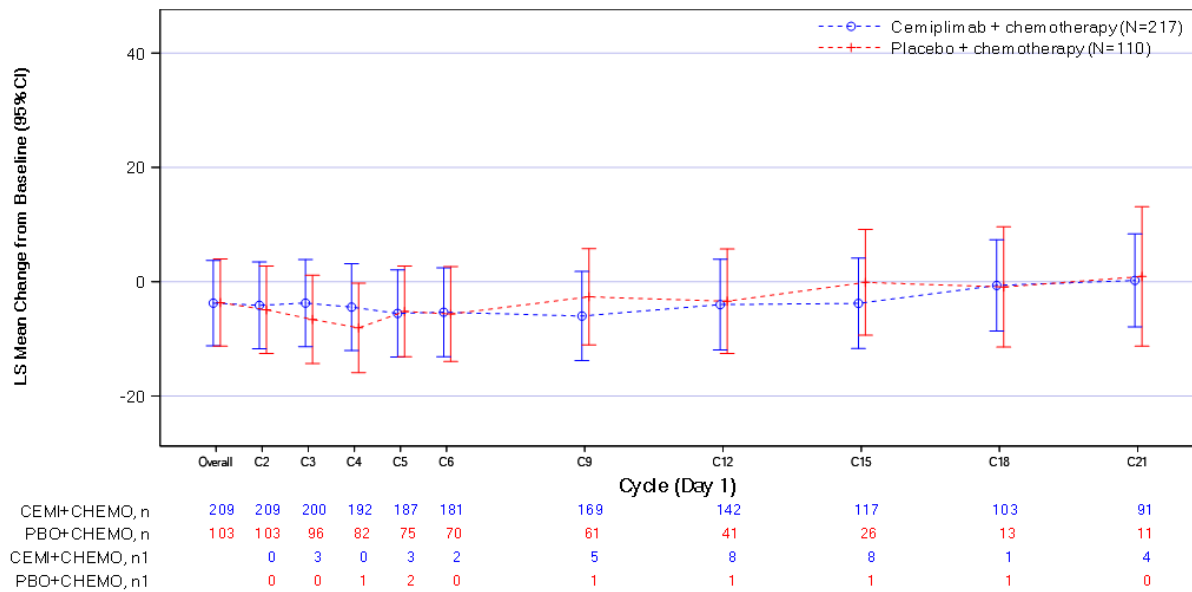


Abbildung 4-99: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerzen in Arm / Schulter“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
 Quelle: Regeneron 2023a

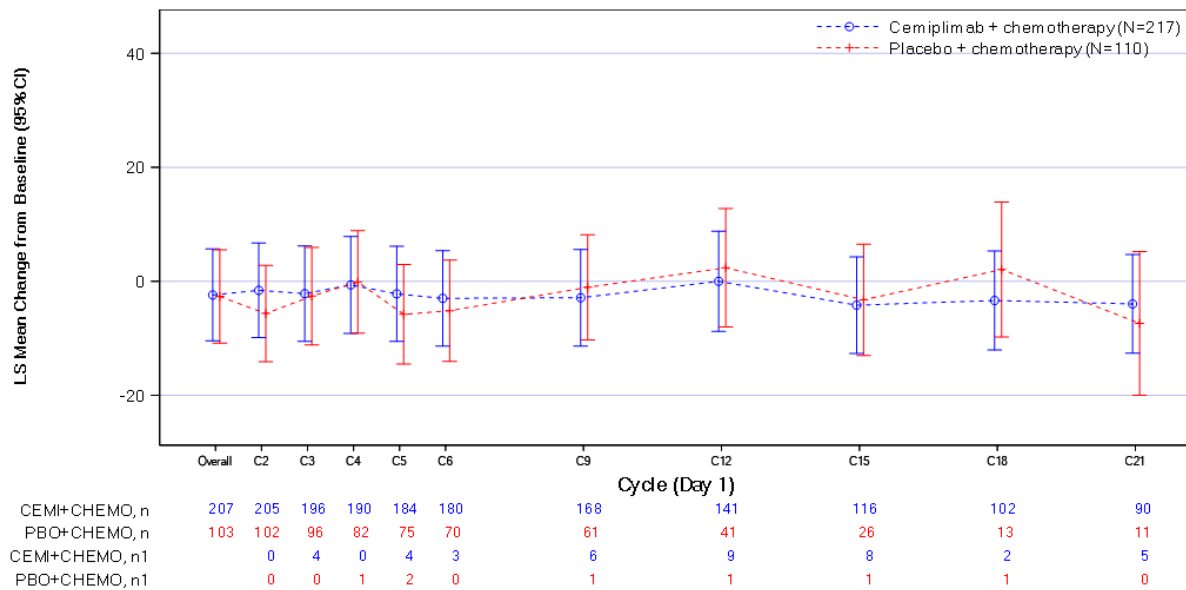


Abbildung 4-100: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
 Quelle: Regeneron 2023a

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Krankheits-symptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Physische Funktion (Fragen 1 - 5) 2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7) 3. Emotionale Funktion (Fragen 21 - 24) 4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) 5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27) <p>Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität.</p> <p>Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einem besseren Patientenempfinden.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen, anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus sowie einmal in der Nachbeobachtungsphase.</p> <p>Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Response-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 % versus ≥ 50 %), geschätzt. Neben Anzahl der Patienten mit Ausprägung bzw. der zensierten Patienten wurde die mediane Dauer bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline • Erste Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline • Dauerhafte Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verbesserung um mindestens ≥ 10 Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. • Dauerhafte Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | <p>ein, dass nach der Verschlechterung um mindestens ≥ 10 Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden.</p> <p>Für erste Verbesserung und erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für dauerhafte Verbesserung und dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.</p> <p>Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Es wurden MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie SMD (Hedges' g) mit 95 %-KI bestimmt. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Darüber hinaus wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten mit Werten in jedem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, für die zum Datenschnitt 14. Juni 2022 zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag.</p> |
| | <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LOCF: Last observation carried forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MID: Minimale bedeutsame Differenz (<i>minimal important difference</i>); mITT-1: Modified ITT-1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>mixed model repeated measures</i>); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | nein | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird als niedrig eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vornahmen. Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensurierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % aus dem FAS berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als niedrig eingestuft (Tabelle 4-54).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen) aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx ^a N=217 | | Placebo/CTx ^a N=110 | |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | n1 | n2 (%) | n1 | n2 (%) |
| Baseline | 217 | 217 (100,0) ^b | 110 | 109 (99,1) |
| Zyklus 2 | 208 | 208 (100,0) | 103 | 103 (100,0) |
| Zyklus 3 | 198 | 196 (99,0) | 95 | 95 (100,0) |
| Zyklus 4 | 189 | 189 (100,0) | 79 | 78 (98,7) |
| Zyklus 5 | 185 | 182 (98,4) | 74 | 73 (98,6) |
| Zyklus 6 | 178 | 176 (98,9) | 68 | 68 (100,0) |
| Zyklus 9 | 153 | 148 (96,7) | 51 | 49 (96,1) |
| Zyklus 12 | 130 | 123 (93,6) | 29 | 27 (93,1) |
| Zyklus 15 | 110 | 103 (93,6) | 20 | 18 (90,0) |
| Zyklus 18 | 96 | 94 (97,9) | 12 | 11 (91,7) |

a: CTx-Verabreichung über vier Zyklen.

b: n2=216 (99,5 %) für physische Funktion und Rollenfunktion.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patienten mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023b

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 lagen die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in beiden Studienarmen sowohl zu Baseline als auch zu allen Zyklen bei mindestens 90 % (Tabelle 4-55). Es wurden nur Zyklen mit mindestens 10 auswertbaren Patienten in jedem der beiden Studienarme betrachtet. Patienten galten als auswertbar, wenn für sie mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Funktionsskalen berechnet werden konnte.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus der Studie R2810-ONC-16113 (Teil 2) sind in den nachfolgenden Tabellen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57) sowie für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung und zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59) mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Im Anschluss daran werden die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse (Tabelle 4-60) mit den zugehörigen Longitudinalplots abgebildet.

4.3.1.3.1.7.1 Erste Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Physische Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 94 (43,3) | 123 (56,7) | 3,5 [2,7; 6,0] | 110 | 35 (31,8) | 75 (68,2) | 5,9 [2,4; NE] | 1,20 [0,80; 1,78] | 0,3791 |
| Rollenfunktion | | | | | | | | | |
| 217 | 108 (49,8) | 109 (50,2) | 1,5 [1,4; 2,1] | 110 | 44 (40,0) | 66 (60,0) | 2,9 [2,1; 3,7] | 1,42 [1,00; 2,02] | 0,0509 |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 101 (46,5) | 116 (53,5) | 1,5 [1,0; 2,2] | 110 | 45 (40,9) | 65 (59,1) | 1,6 [1,0; 2,4] | 1,16 [0,81; 1,66] | 0,4102 |
| Kognitive Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 65 (30,0) | 152 (70,0) | 1,4 [0,9; 1,6] | 110 | 31 (28,2) | 79 (71,8) | 1,4 [0,8; 2,1] | 1,10 [0,710; 1,69] | 0,6770 |
| Soziale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 84 (38,7) | 133 (61,3) | 2,1 [1,5; 3,3] | 110 | 49 (44,5) | 61 (55,5) | 1,0 [0,8; 1,5] | 0,72 [0,50; 1,04] | 0,0814 |
| Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | |
| 217 | 128 (59,0) | 89 (41,0) | 3,5 [2,7; 5,5] | 110 | 54 (49,1) | 56 (50,9) | 2,7 [2,1; 5,8] | 0,85 [0,61; 1,17] | 0,3129 |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die Zeitspanne bis zur ersten medianen Verbesserung um

≥ 10 Punkte betrug zwischen 1,4 Monaten für „Kognitive Funktion“ und 3,5 Monaten für „Physische Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität im Cemiplimab/CTx-Arm sowie zwischen 1,0 Monaten für „Soziale Funktion“ und 5,9 Monaten für „Physische Funktion“ im Placebo/CTx-Arm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-56).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-101, Abbildung 4-102, Abbildung 4-103, Abbildung 4-104, Abbildung 4-105 und Abbildung 4-106 dargestellt.

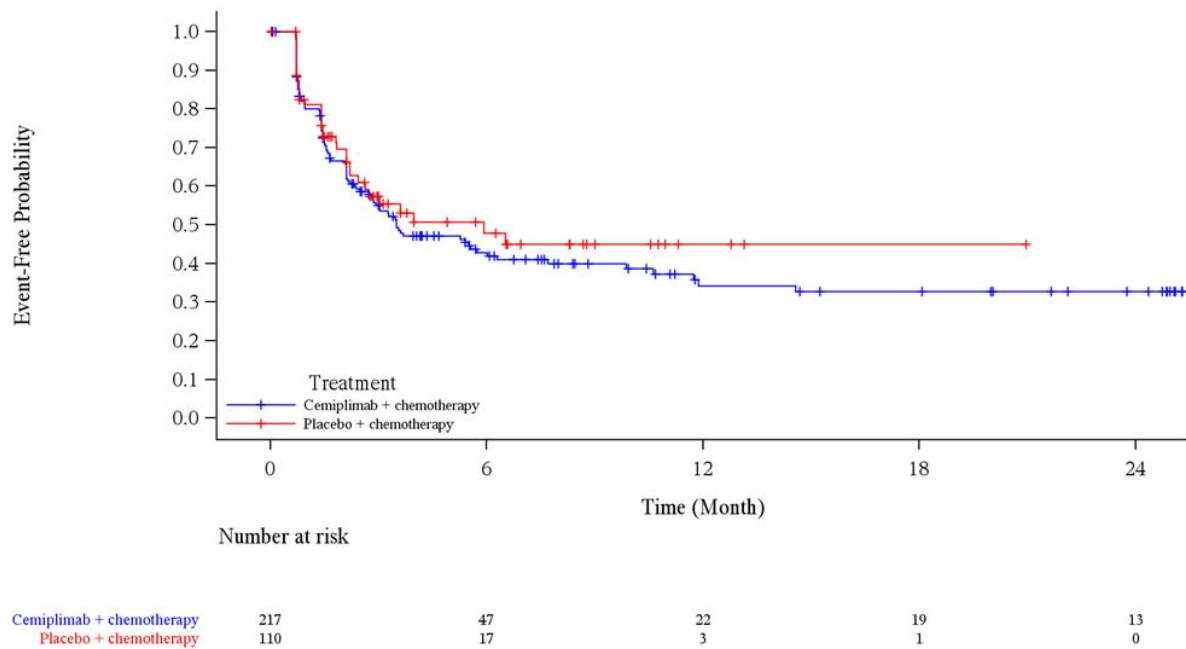


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

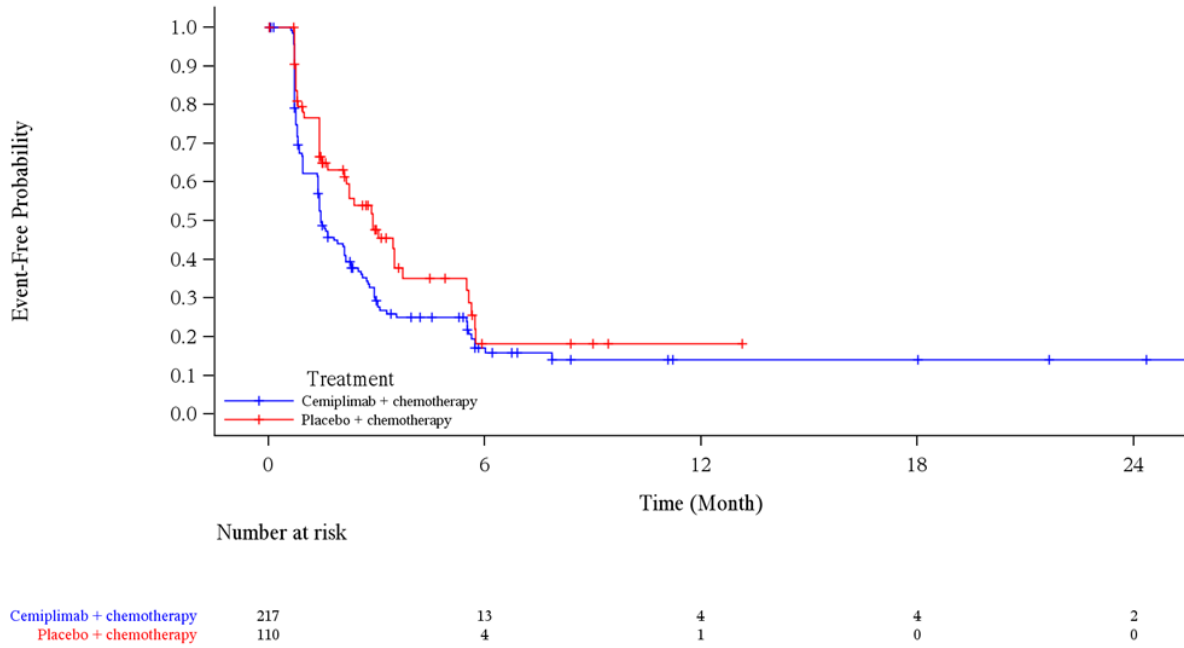


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

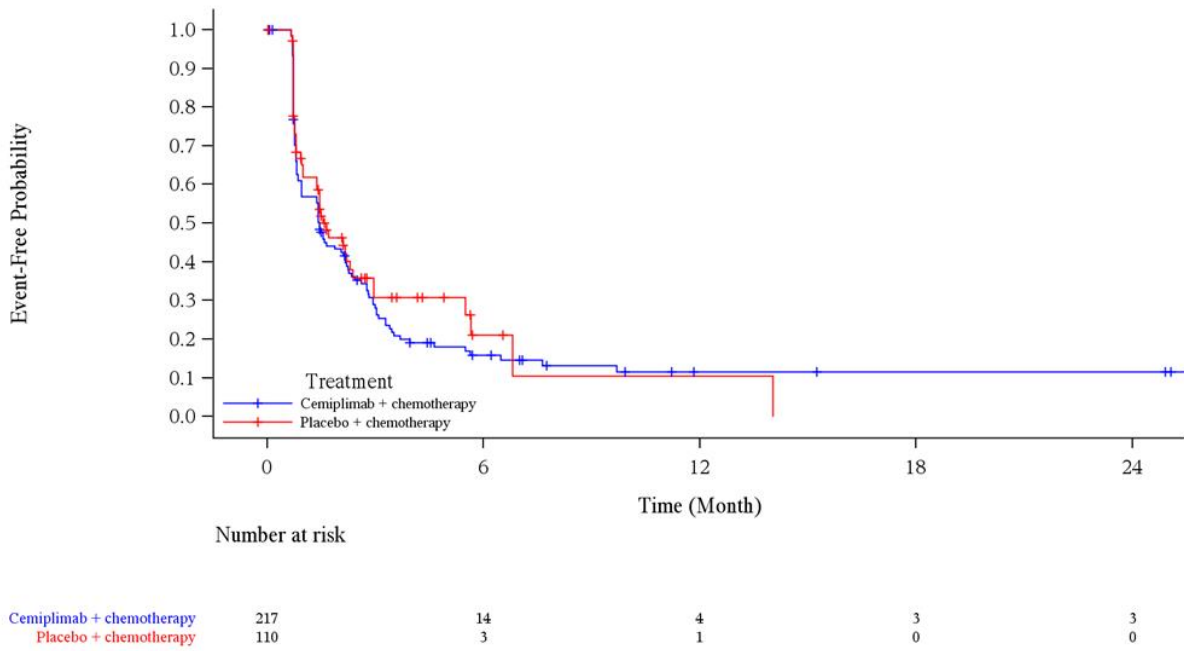


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

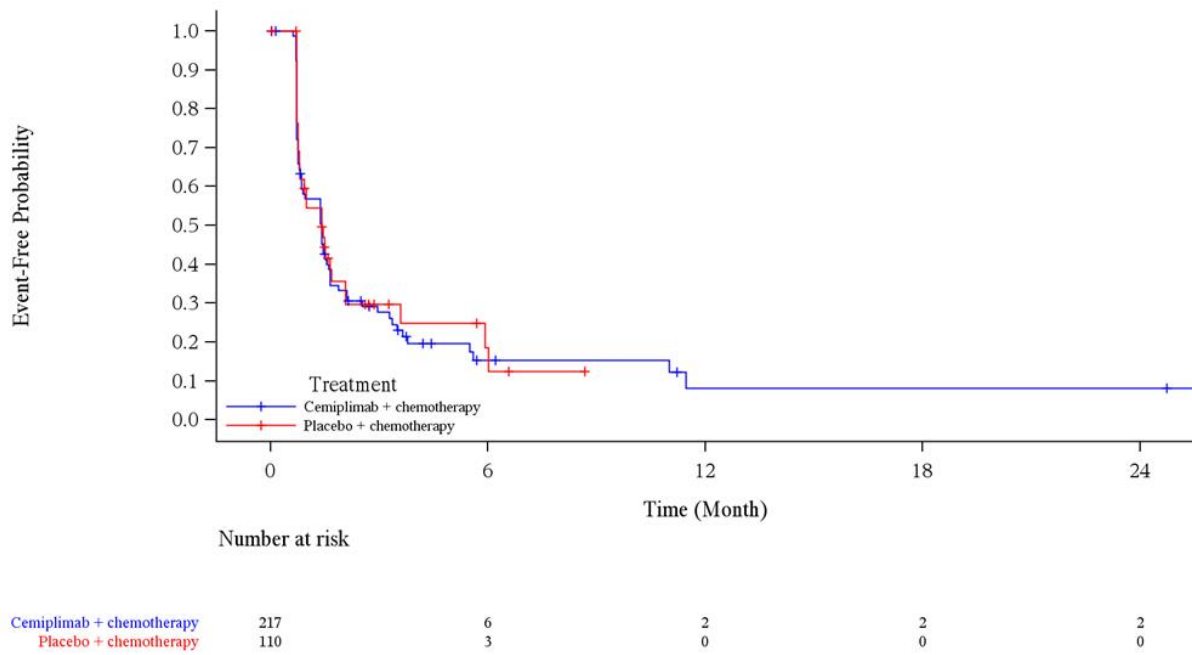


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

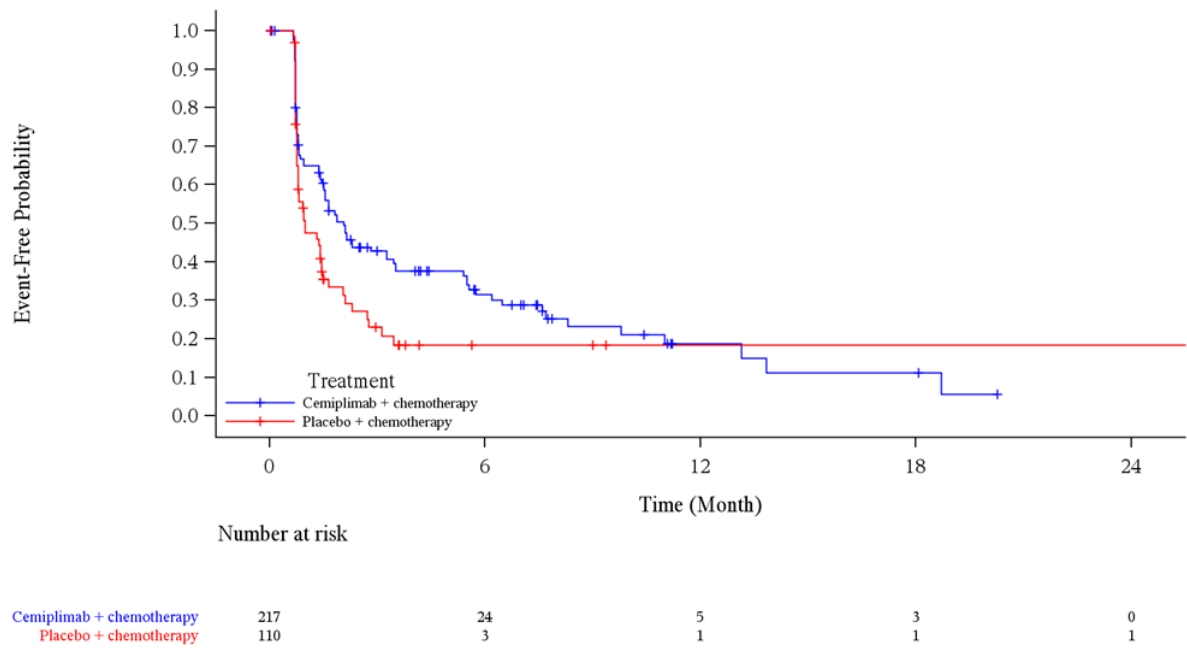


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

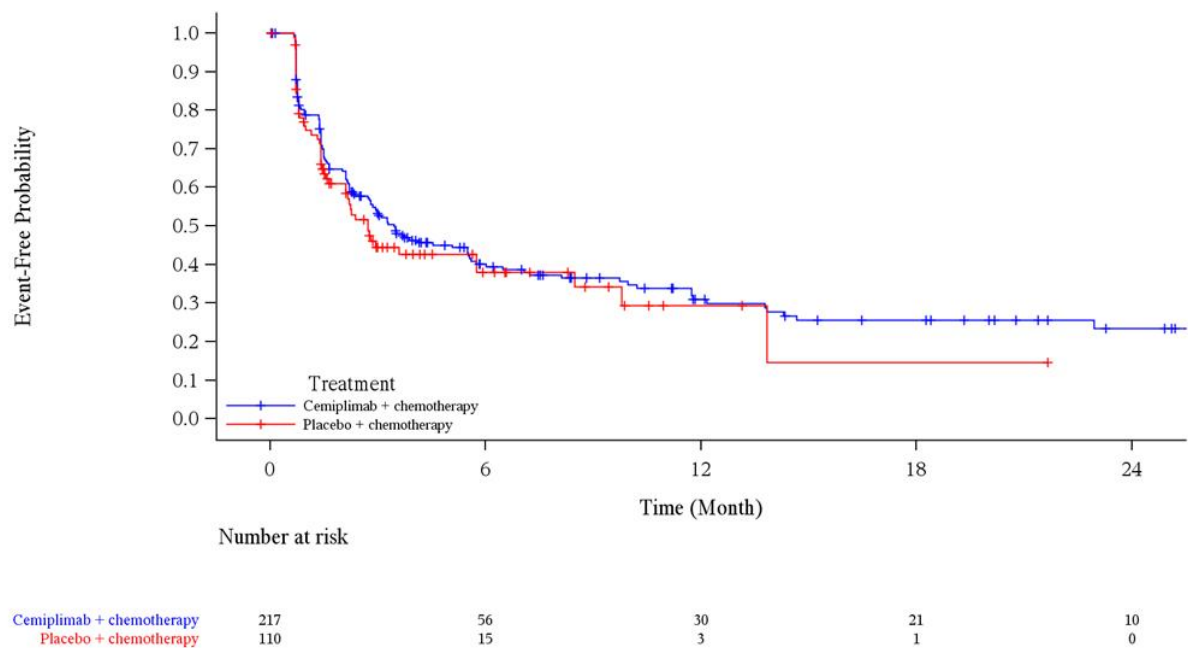


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.7.2 Erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Physische Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 114 (52,5) | 103 (47,5) | 7,7 [4,3; 14,0] | 110 | 52 (47,3) | 58 (52,7) | 5,6 [3,02; 12,22] | 0,84 [0,60; 1,18] | 0,3191 |
| Rollenfunktion | | | | | | | | | |
| 217 | 120 (55,3) | 97 (44,7) | 3,6 [2,5; 9,7] | 110 | 51 (46,4) | 59 (53,6) | 5,6 [2,2; NE] | 1,01 [0,72; 1,41] | 0,9594 |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 80 (36,9) | 137 (63,1) | 24,4 [17,2; NE] | 110 | 26 (23,6) | 84 (76,4) | NE [10,4; NE] | 1,16 [0,73; 1,84] | 0,5266 |
| Kognitive Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 116 (53,5) | 101 (46,5) | 5,6 [2,8; 11,1] | 110 | 45 (40,9) | 65 (59,1) | 6,2 [3,8; NE] | 1,16 [0,81; 1,642] | 0,4236 |
| Soziale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 125 (57,6) | 92 (42,4) | 3,5 [2,3; 5,7] | 110 | 42 (38,2) | 68 (61,8) | 10,7 [3,5; NE] | 1,39 [0,98; 1,98] | 0,0661 |
| Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | |
| 217 | 101 (46,5) | 116 (53,5) | 9,3 [4,3; NE] | 110 | 44 (40,0) | 66 (60,0) | 6,2 [4,3; NE] | 0,95 [0,66; 1,36] | 0,7745 |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme von „Emotionale Funktion“ im Placebo/CTx-Arm, in beiden Studienarmen erreicht. Für die meisten Funktionsskalen kam es im Cemiplimab/CTx-Arm später zu einer ersten

Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als im Placebo/CTx-Arm. Es trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen auf (Tabelle 4-57).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-107, Abbildung 4-108, Abbildung 4-109, Abbildung 4-110, Abbildung 4-111 und Abbildung 4-112 dargestellt.

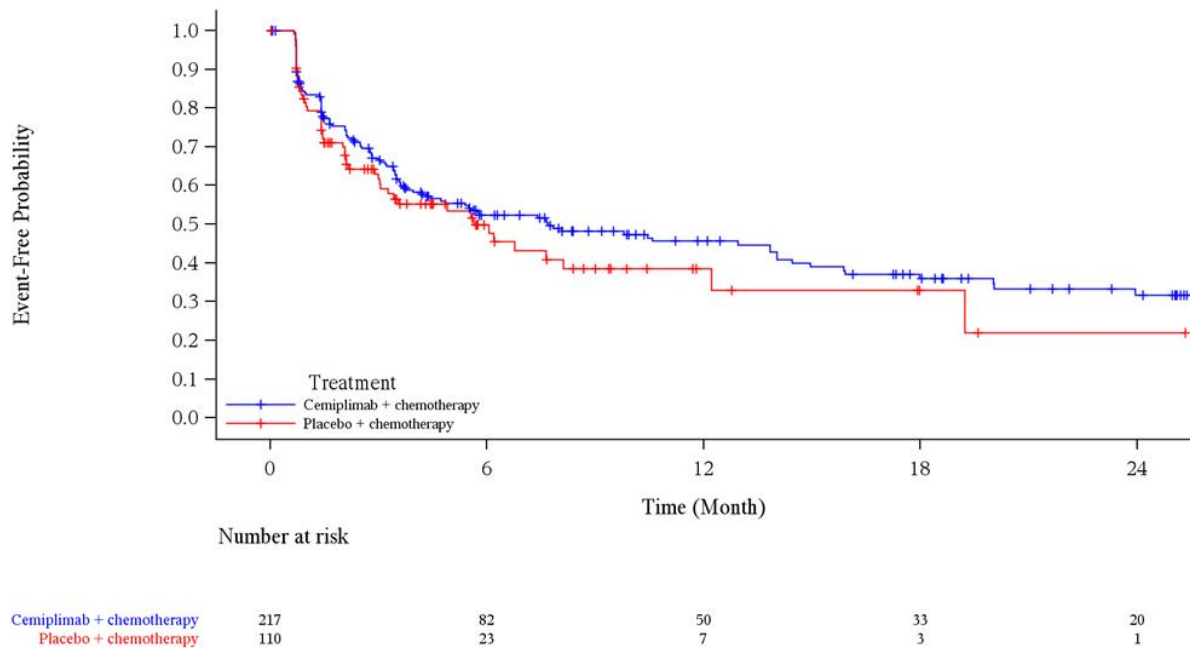


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

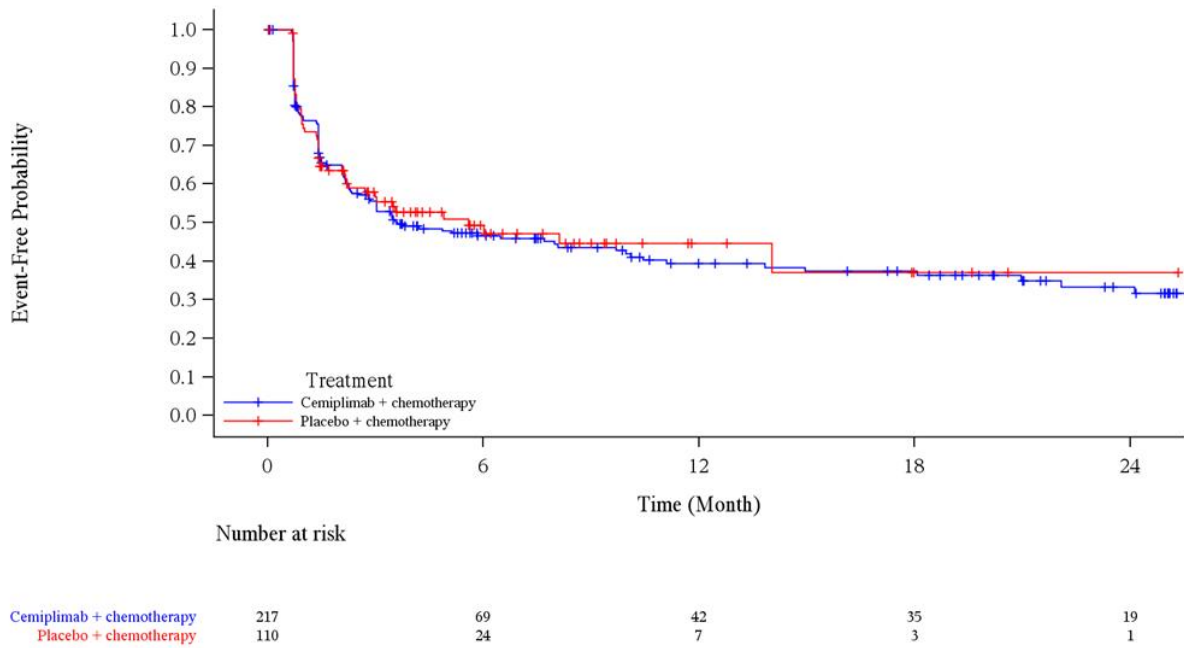


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

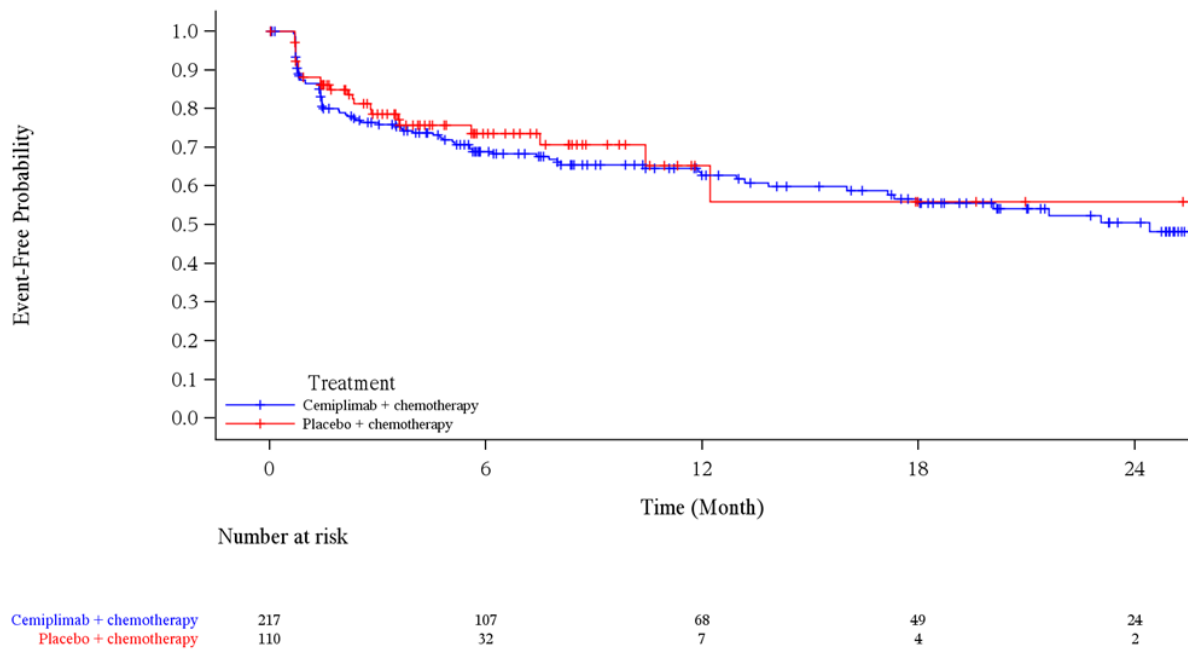


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

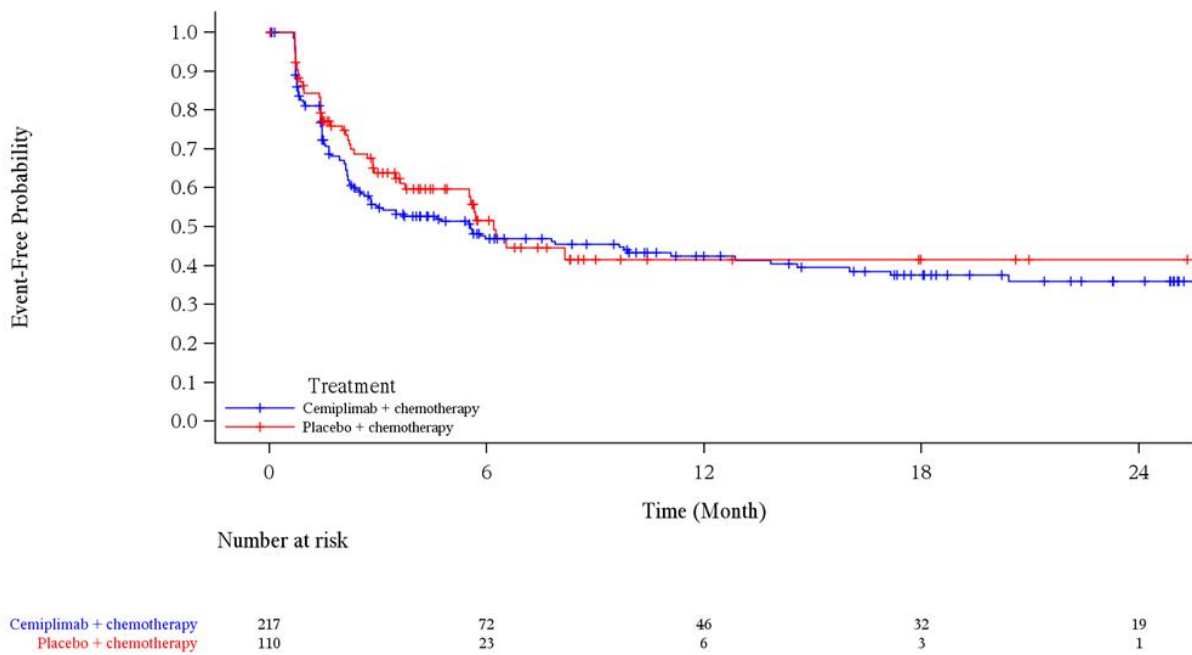


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

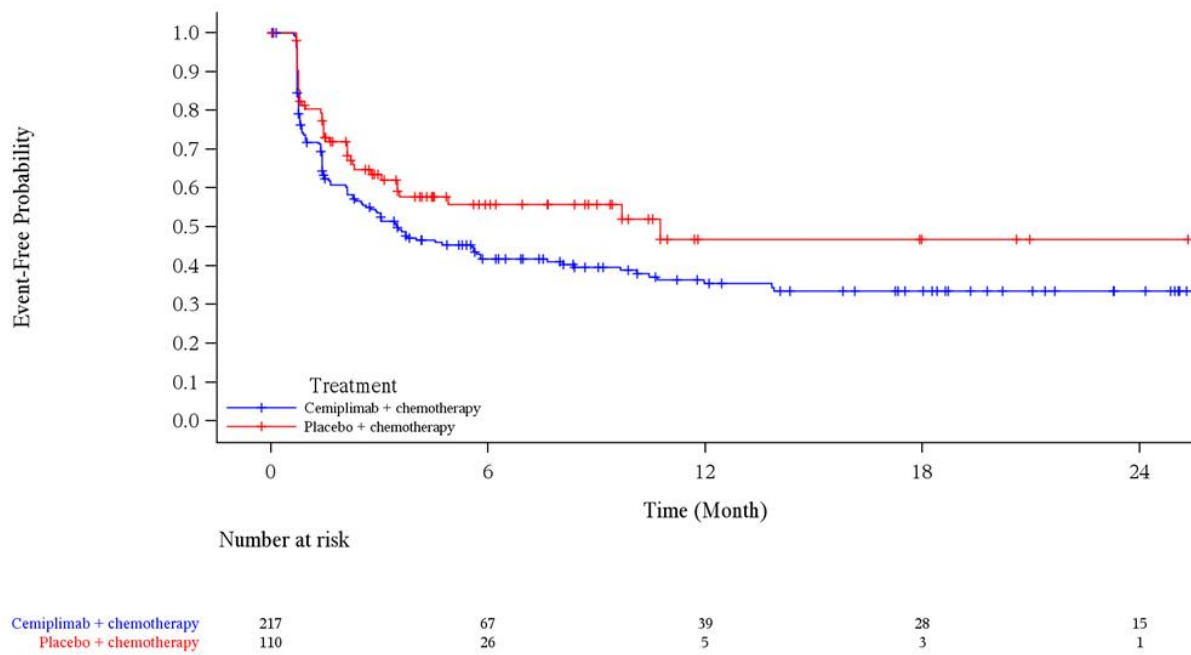


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

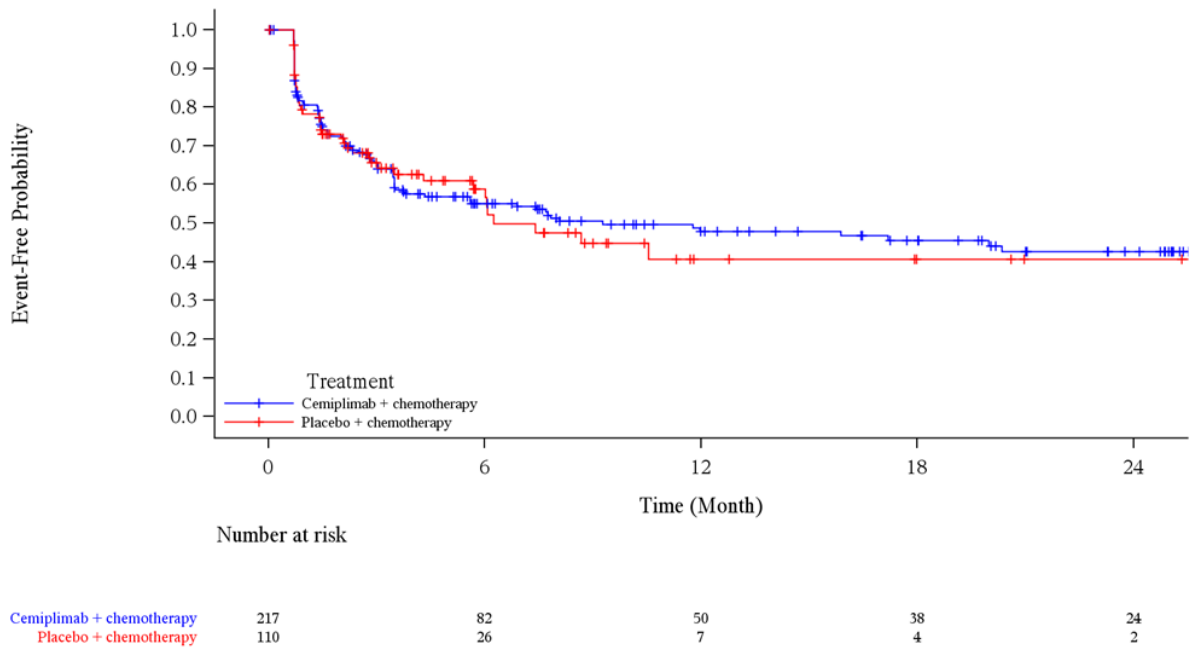


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.7.3 Dauerhafte Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Physische Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 48 (22,1) | 169 (77,9) | NE [20,6; NE] | 110 | 17 (15,5) | 93 (84,5) | NE [15,9; NE] | 1,05 [0,60; 1,84] | 0,8762 |
| Rollenfunktion | | | | | | | | | |
| 217 | 50 (23,0) | 167 (77,0) | 21,0 [15,2; NE] | 110 | 24 (21,8) | 86 (78,2) | NE [5,5; NE] | 0,82 [0,50; 1,35] | 0,4331 |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 59 (27,2) | 158 (72,8) | 15,0 [10,6; 22,1] | 110 | 22 (20,0) | 88 (80,0) | NE [6,8; NE] | 0,89 [0,53; 1,48] | 0,6442 |
| Kognitive Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 28 (12,9) | 189 (87,1) | NE [14,0; NE] | 110 | 17 (15,5) | 93 (84,5) | 11,9 [3,6; NE] | 0,64 [0,34; 1,19] | 0,1611 |
| Soziale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 41 (18,9) | 176 (81,1) | 21,2 [18,7; NE] | 110 | 32 (29,1) | 78 (70,9) | 5,6 [2,8; NE] | 0,50 [0,31; 0,82] | 0,0054 |
| Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | |
| 217 | 45 (20,7) | 172 (79,3) | NE [25,3; NE] | 110 | 29 (26,4) | 81 (73,6) | NE [8,5; NE] | 0,43 [0,26; 0,71] | 0,0010 |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 konnte der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline anhand des EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ in beiden Studienarmen, darüber hinaus für

„Kognitive Funktion“ im Cemiplimab/CTx-Arm sowie für „Rollenfunktion“ und „Emotionale Funktion“ im Placebo/CTx-Arm nicht geschätzt werden. Für die übrigen Funktionen lagen die kürzesten bzw. längsten Zeitspannen bei 15,0 Monaten für „Emotionale Funktion“ bzw. 21,2 Monaten für „Soziale Funktion“ im Cemiplimab/CTx-Arm und bei 5,6 Monaten für „Soziale Funktion“ bzw. 11,9 Monaten für „Kognitive Funktion“ im Placebo/CTx-Arm. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für „Soziale Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ statistisch signifikant zugunsten von Placebo/CTx aus (Tabelle 4-58).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-113, Abbildung 4-114, Abbildung 4-115, Abbildung 4-116, Abbildung 4-117 und Abbildung 4-118 dargestellt.

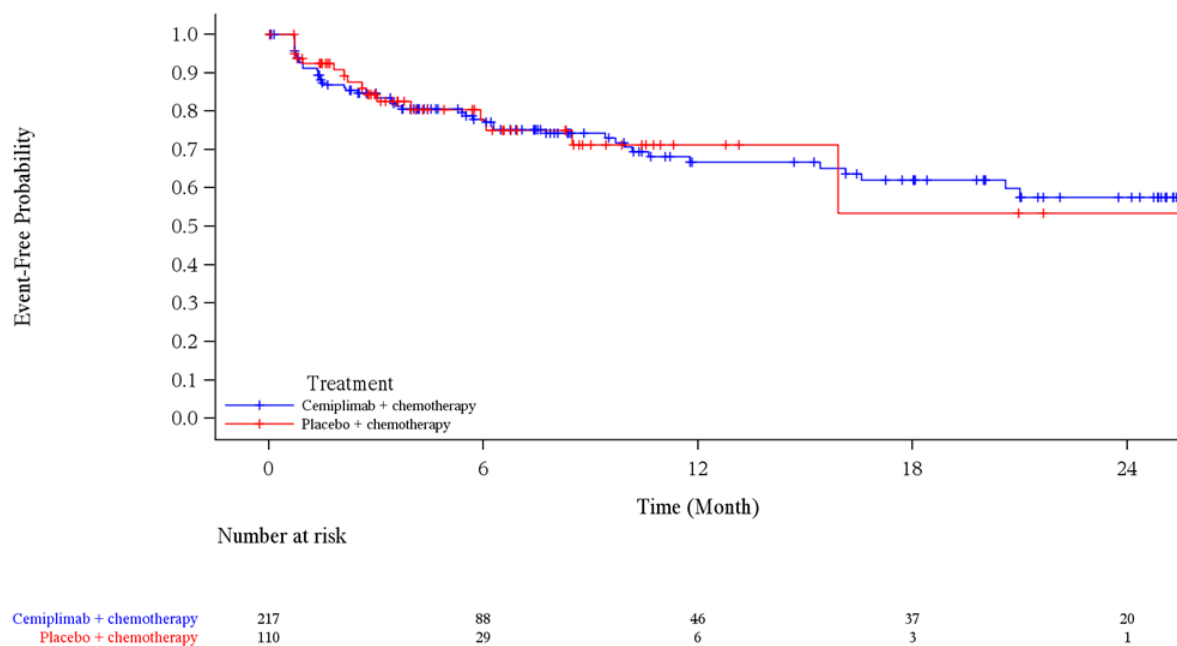


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

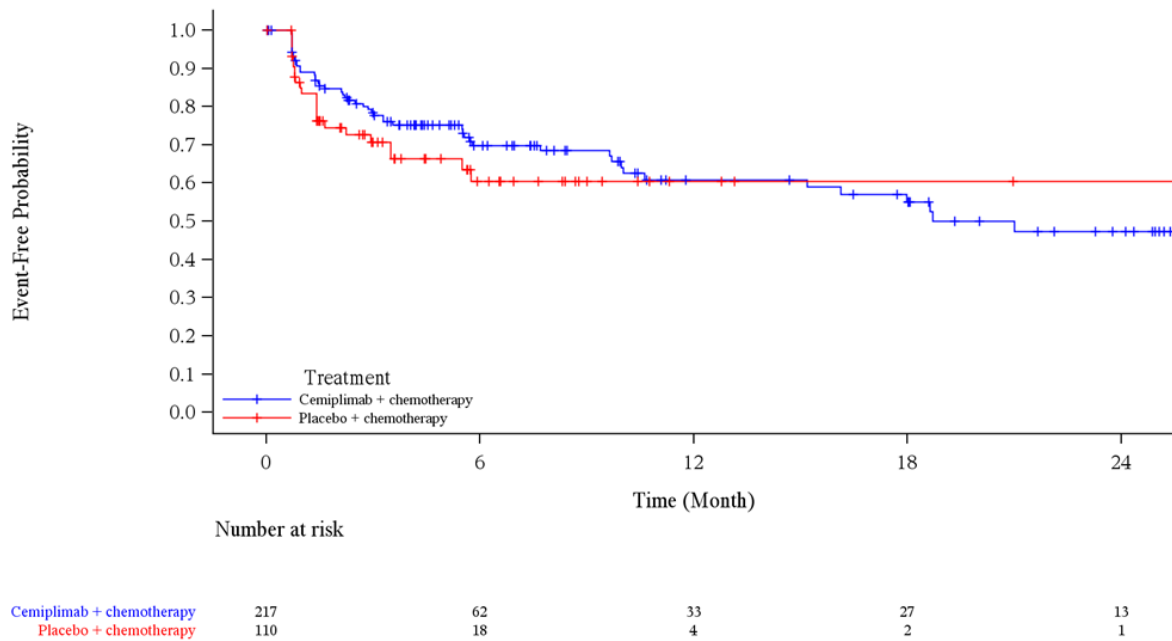


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

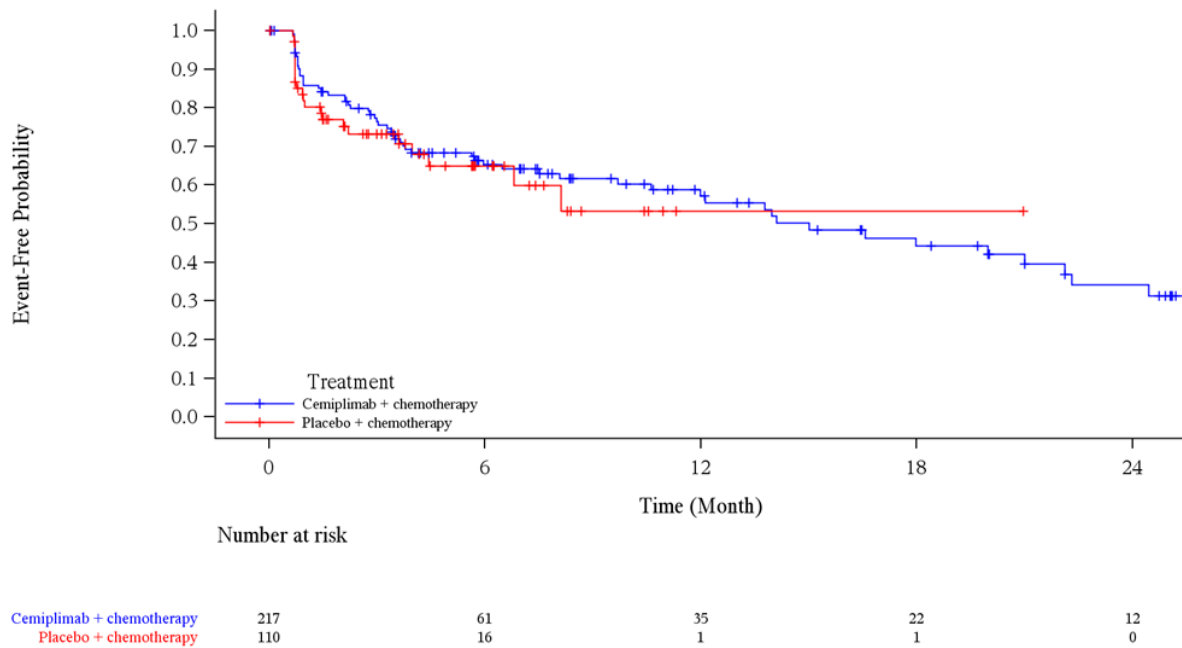


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

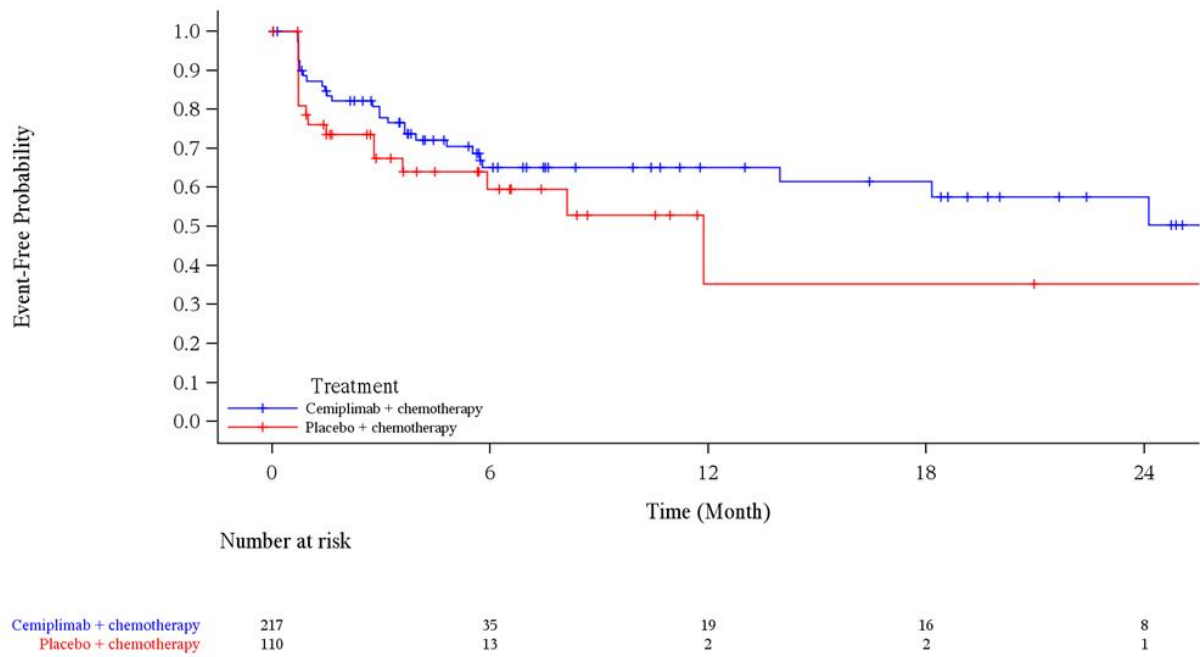


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

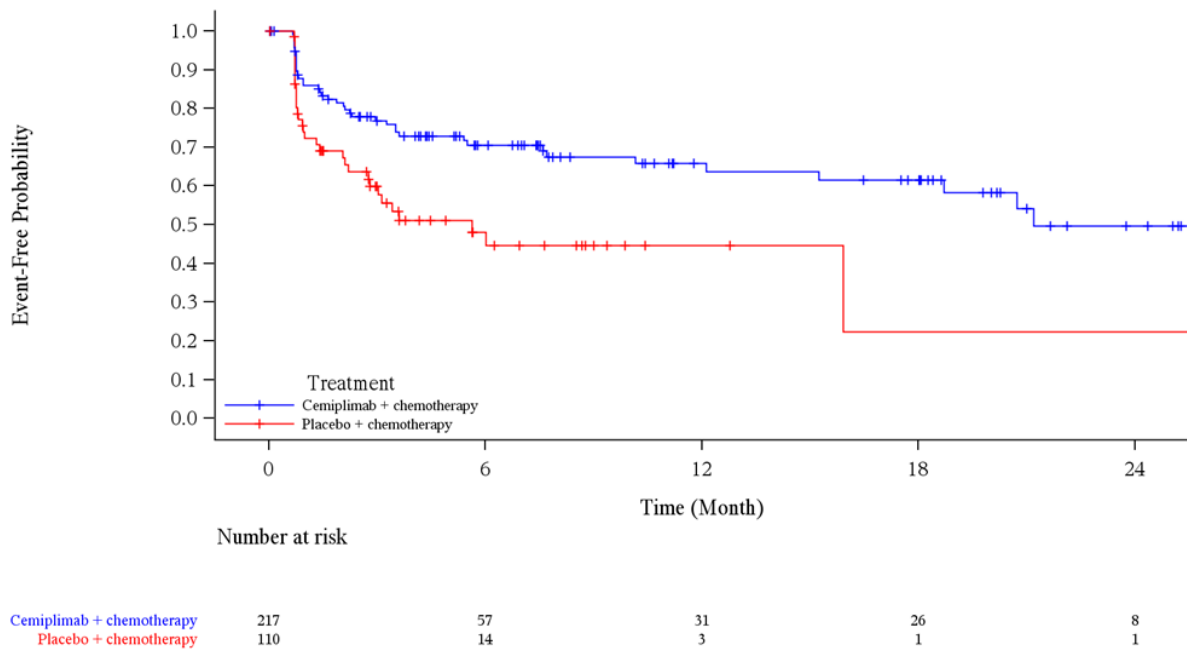


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

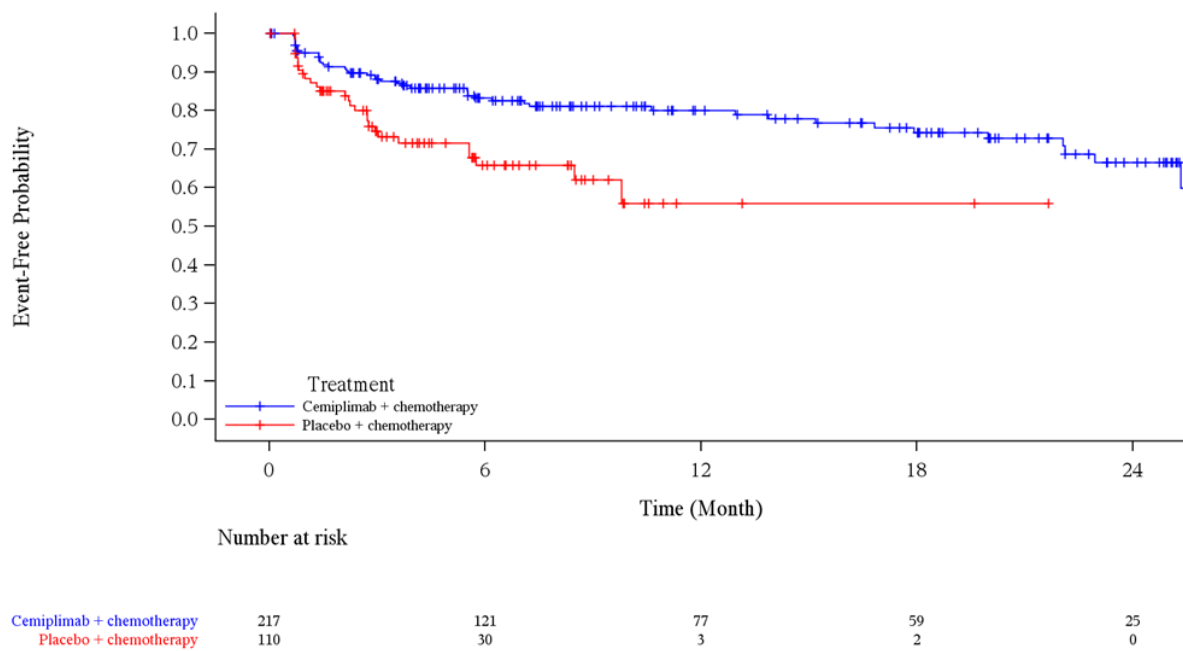


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.1.7.4 Dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Cemiplimab/CTx | | | | Placebo/CTx | | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------|------------|--|-------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | N | n1 (%) | n2 (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Physische Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 60 (27,6) | 157 (72,4) | NE [24,3; NE] | 110 | 34 (30,9) | 76 (69,1) | 12,8 [7,6; NE] | 0,54 [0,35; 0,84] | 0,0067 |
| Rollenfunktion | | | | | | | | | |
| 217 | 61 (28,1) | 156 (71,9) | NE [23,8; NE] | 110 | 34 (30,9) | 76 (69,1) | NE [16,1; NE] | 0,53 [0,34; 0,82] | 0,0042 |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 42 (19,4) | 175 (80,6) | NE [26,0; NE] | 110 | 13 (11,8) | 97 (88,2) | NE [11,8; NE] | 0,90 [0,46; 1,74] | 0,7451 |
| Kognitive Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 53 (24,4) | 164 (75,6) | NE [26,0; NE] | 110 | 23 (20,9) | 87 (79,1) | NE [NE; NE] | 0,71 [0,43; 1,19] | 0,1982 |
| Soziale Funktion | | | | | | | | | |
| 217 | 56 (25,8) | 161 (74,2) | NE [NE; NE] | 110 | 22 (20,0) | 88 (80,0) | NE [16,1; NE] | 0,81 [0,49; 1,34] | 0,4107 |
| Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | |
| 217 | 56 (25,8) | 161 (74,2) | NE [NE; NE] | 110 | 24 (21,8) | 86 (78,2) | NE [8,7; NE] | 0,71 [0,43; 1,17] | 0,1770 |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. | | | | | | | | | |
| b: Stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (1 - 49 %, ≥ 50 %) anhand IWRS. | | | | | | | | | |
| c: zweiseitiger p-Wert. | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n1: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n2: Zensierte Patienten; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 konnte der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline lediglich für „Physische Funktion“ im Placebo/CTx-Arm geschätzt werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen

fielen für „Physische Funktion“ und „Rollenfunktion“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab/CTx aus (Tabelle 4-59).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-119, Abbildung 4-120, Abbildung 4-121, Abbildung 4-122, Abbildung 4-123 und Abbildung 4-124 dargestellt.

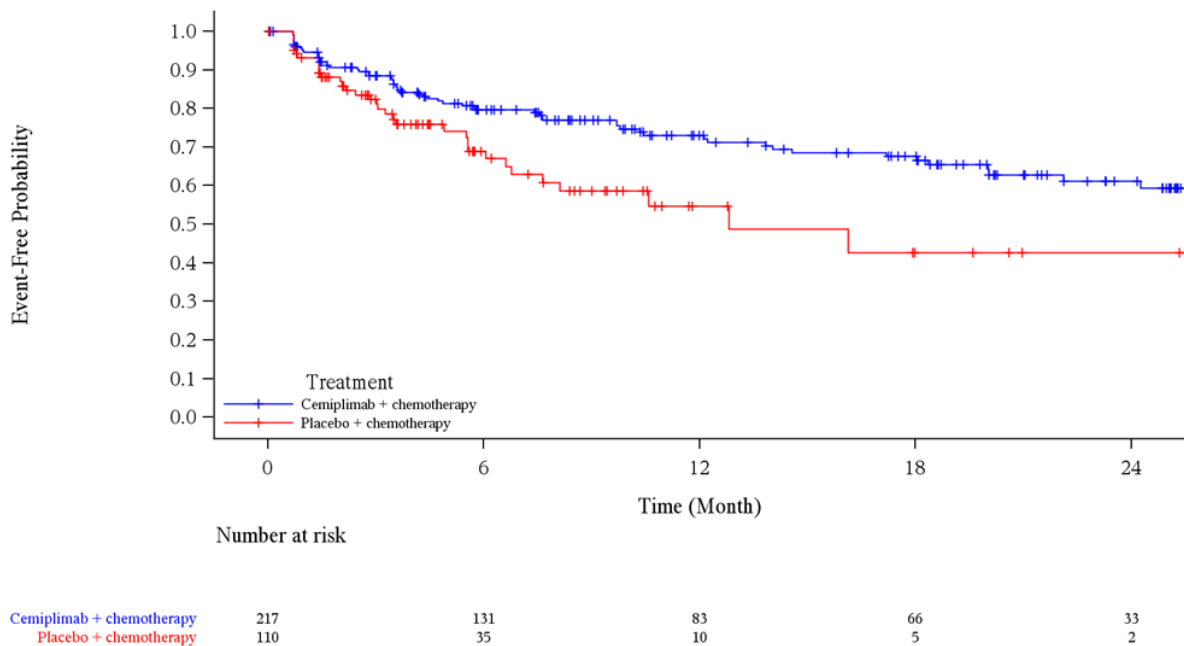


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

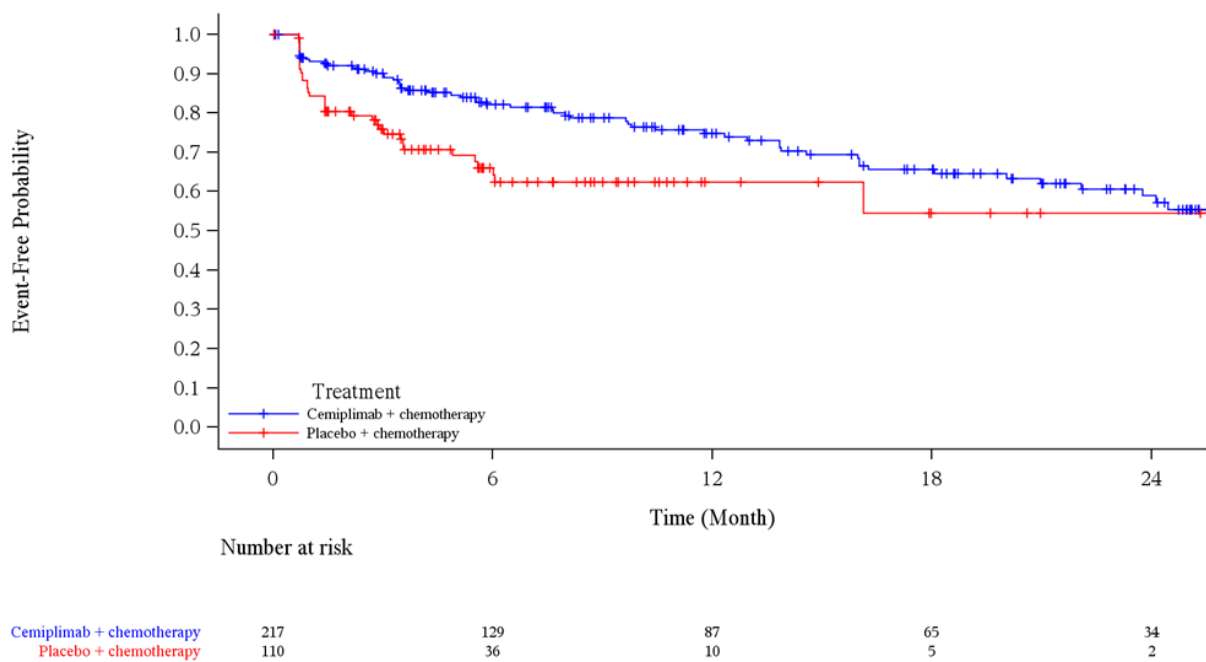


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt

14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

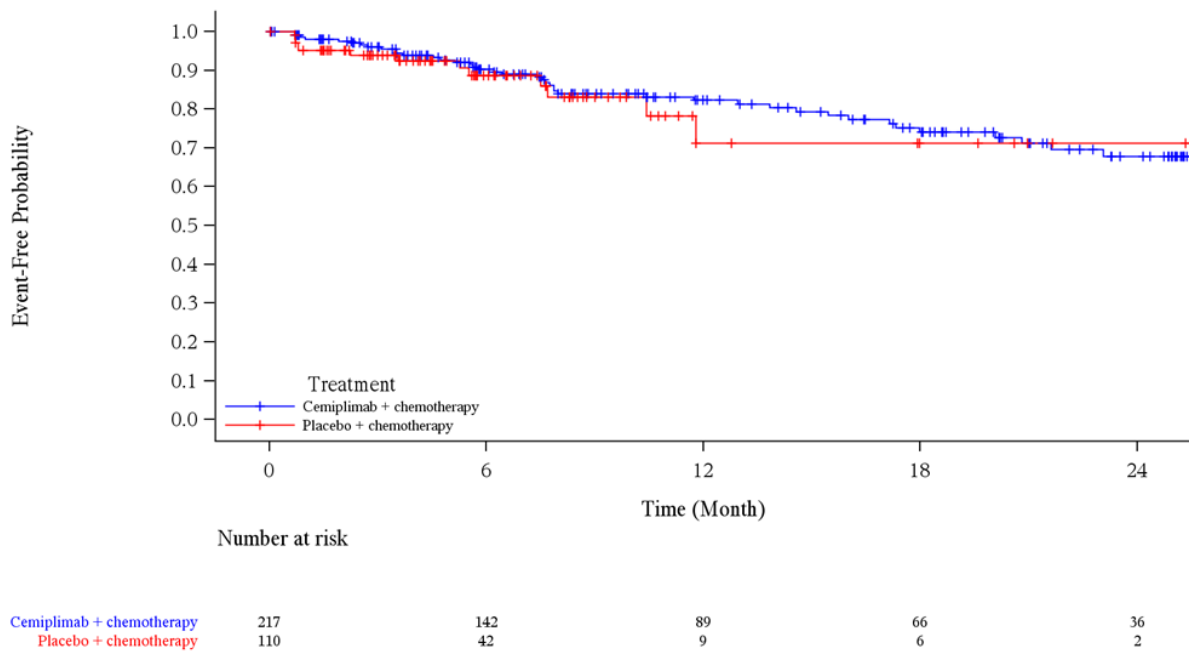


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

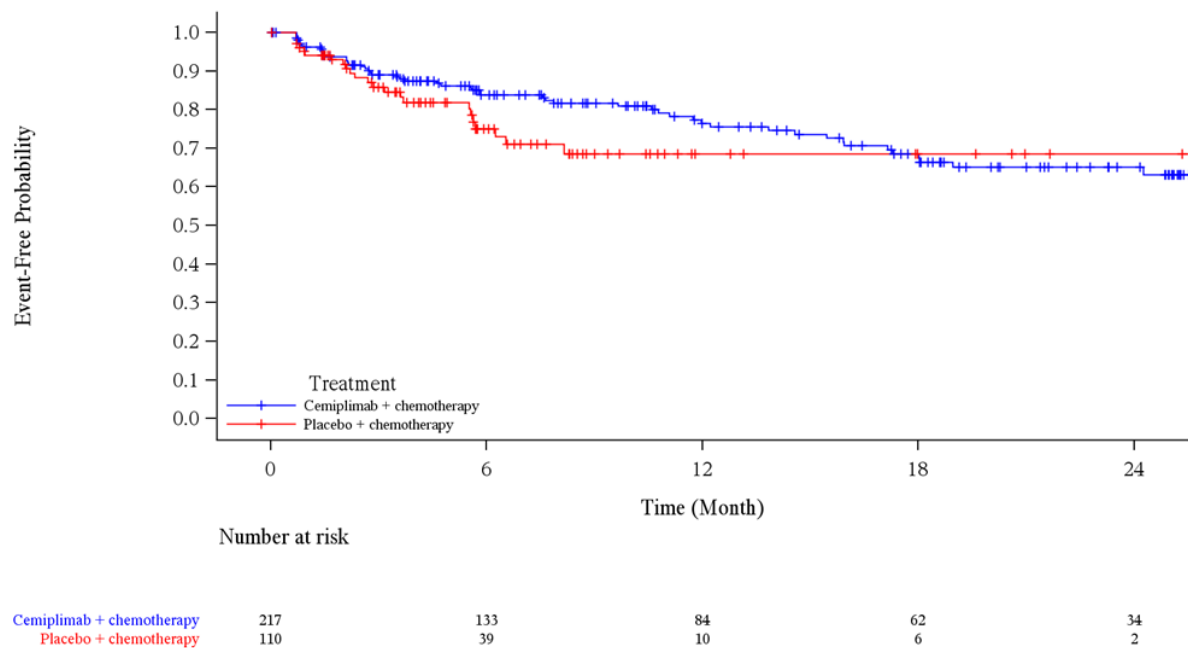


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

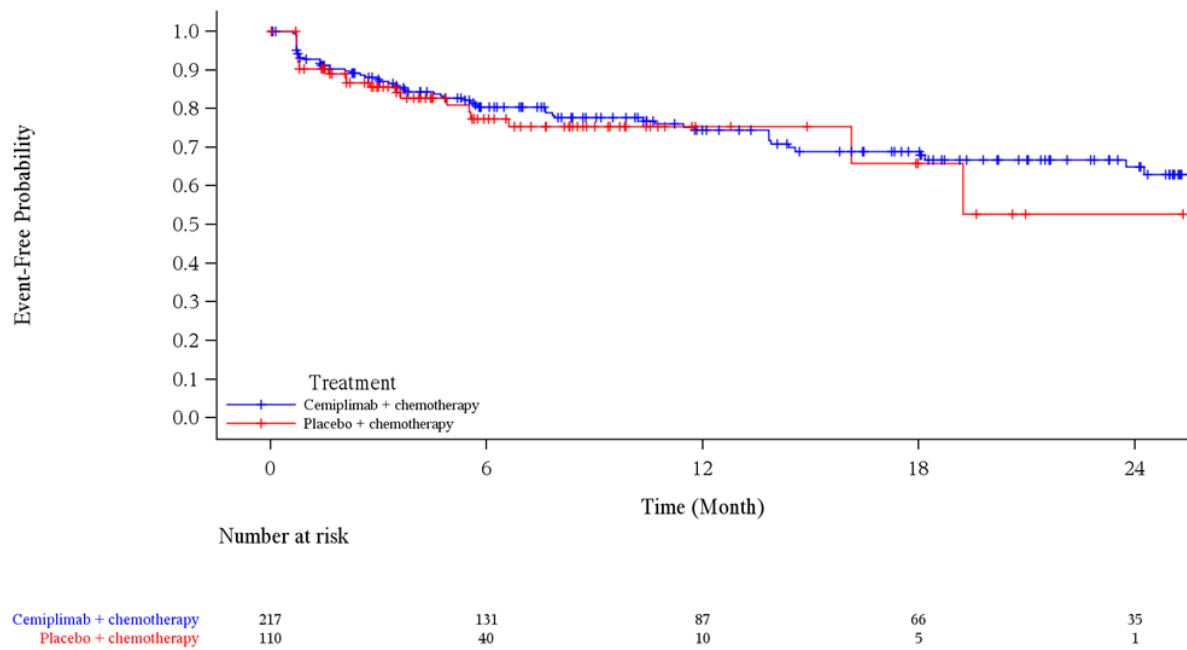


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

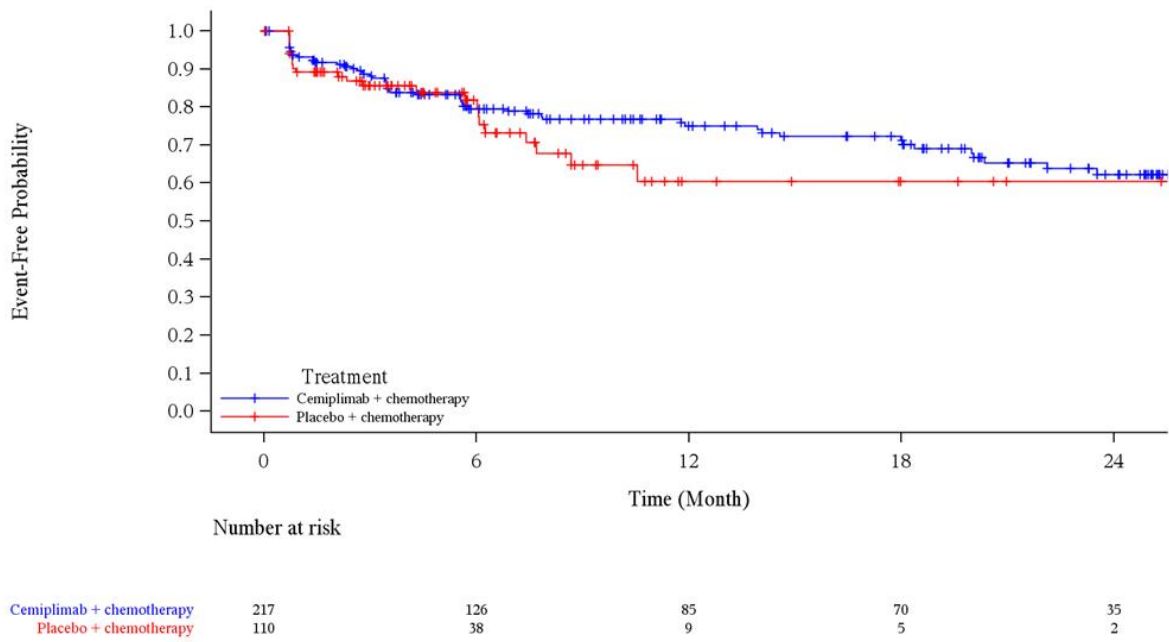


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

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

4.3.1.3.1.7.5 Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---------------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges´ g [95 %-KI] |
| Physische Funktion | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 75,0 (19,05) | | 103 | 77,0 (15,19) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 74,6 (16,24) | -0,75 (2,68) | 103/0 | 75,3 (15,28) | -1,24 (2,67) | 0,49 [-2,30; 3,28] 0,7312 | 0,04 [-0,20; 0,28] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 76,1 (16,05) | 0,19 (2,74) | 96/0 | 77,4 (16,60) | 0,02 (2,79) | 0,17 [-3,24; 3,59] 0,9199 | 0,01 [-0,23; 0,26] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 76,4 (15,79) | 0,07 (2,73) | 81/1 | 76,3 (15,89) | -1,93 (2,81) | 2,00 [-1,45; 5,46] 0,2540 | 0,15 [-0,11; 0,41] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 76,6 (16,60) | 0,34 (2,74) | 74/1 | 78,2 (14,91) | -0,73 (2,85) | 1,07 [-2,52; 4,65] 0,5581 | 0,08 [-0,19; 0,35] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 76,9 (15,84) | -0,07 (2,78) | 70/0 | 77,7 (17,28) | -1,66 (2,95) | 1,59 [-2,39; 5,56] 0,4332 | 0,11 [-0,17; 0,39] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 77,5 (17,31) | 0,33 (2,84) | 60/1 | 77,1 (17,46) | -2,31 (3,15) | 2,63 [-2,04; 7,31] 0,2685 | 0,16 [-0,13; 0,46] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 78,2 (18,07) | -0,86 (2,96) | 41/1 | 71,9 (23,54) | -6,31 (3,52) | 5,45 [-0,41; 11,30] 0,0681 | 0,32 [-0,03; 0,67] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 81,7 (14,52) | 1,43 (2,88) | 25/1 | 77,9 (17,56) | -3,27 (3,47) | 4,71 [-0,90; 10,31] 0,0994 | 0,36 [-0,07; 0,78] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 79,2 (16,83) | -1,39 (2,99) | 12/1 | 78,5 (17,46) | -7,97 (4,32) | 6,58 [-1,15; 14,3] 0,0947 | 0,49 [-0,09; 1,07] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-----------------------|---------------------------|--------------|---|------------------------|--------------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 78,6 (18,31) | -2,67 (3,16) | 11/0 | 80,0 (16,60) | -7,71 (5,06) | 5,05 [-4,50; 14,60] 0,2976 | 0,33 [-0,30; 0,96] |
| Rollenfunktion | | | | | | | | |
| Baseline | 208 | 73,2 (24,88) | | 103 | 73,9 (21,47) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 208/0 | 73,7 (23,13) | 0,78 (4,14) | 103/0 | 72,2 (21,18) | -1,19 (4,14) | 1,97 [-2,55; 6,50] 0,3917 | 0,10 [-0,13; 0,34] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 197/2 | 73,6 (23,82) | 0,28 (4,17) | 96/0 | 72,9 (22,20) | -1,19 (4,21) | 1,48 [-3,44; 6,39] 0,5546 | 0,07 [-0,17; 0,32] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 191/0 | 75,6 (23,68) | 1,81 (4,20) | 81/1 | 75,4 (22,41) | 0,07 (4,34) | 1,73 [-3,64; 7,10] 0,5256 | 0,08 [-0,18; 0,34] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 183/3 | 74,8 (23,71) | 0,94 (4,24) | 74/1 | 76,0 (25,74) | -0,34 (4,47) | 1,28 [-4,58; 7,14] 0,6679 | 0,06 [-0,21; 0,33] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 178/2 | 76,3 (22,63) | 2,05 (4,21) | 70/0 | 76,9 (23,96) | 0,49 (4,43) | 1,55 [-4,07; 7,18] 0,5871 | 0,08 [-0,20; 0,35] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 163/5 | 76,8 (25,21) | 2,55 (4,30) | 60/1 | 76,2 (21,62) | -1,15 (4,67) | 3,70 [-2,89; 10,30] 0,2698 | 0,16 [-0,13; 0,46] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 134/7 | 76,4 (26,21) | -0,40 (4,46) | 41/1 | 70,6 (29,63) | -6,40 (5,25) | 6,00 [-2,44; 14,45] 0,1627 | 0,24 [-0,10; 0,59] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 109/7 | 82,3 (20,88) | 3,19 (4,39) | 25/1 | 80,1 (22,12) | -2,05 (5,29) | 5,24 [-3,23; 13,70] 0,2235 | 0,26 [-0,16; 0,69] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 101/1 | 78,6 (24,64) | -0,05 (4,53) | 12/1 | 84,6 (20,93) | 0,85 (6,76) | -0,90 [-12,92; 11,13] 0,8828 | -0,04 [-0,62; 0,53] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 86/4 | 81,7 (22,77) | 2,95 (4,60) | 11/0 | 86,4 (20,84) | 0,18 (7,40) | 2,78 [-10,67; 16,22] 0,6834 | 0,13 [-0,50; 0,75] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|----------------------------|---------------------------|--------------|--|------------------------|--------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Emotionale Funktion | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 79,8 (19,28) | | 103 | 77,4 (18,25) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 83,0 (16,44) | -1,60 (2,73) | 103/0 | 81,6 (17,18) | -1,58 (2,77) | -0,03 [-3,34; 3,28] 0,9871 | 0,00 [-0,24; 0,23] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 83,4 (17,29) | -1,31 (2,73) | 96/0 | 84,3 (14,20) | 0,56 (2,77) | -1,87 [-5,21; 1,47] 0,2706 | -0,14 [-0,38; 0,11] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 83,8 (16,67) | -0,81 (2,74) | 81/1 | 84,9 (15,61) | 0,89 (2,83) | -1,70 [-5,21; 1,8] 0,3399 | -0,13 [-0,38; 0,13] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 85,9 (15,89) | 1,17 (2,74) | 74/1 | 86,8 (14,57) | 1,42 (2,85) | -0,26 [-3,84; 3,32] 0,8883 | -0,02 [-0,29; 0,25] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 85,8 (16,71) | 0,82 (2,76) | 70/0 | 85,6 (14,18) | 0,70 (2,92) | 0,13 [-3,71; 3,97] 0,9475 | 0,01 [-0,27; 0,29] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 85,8 (16,95) | 0,90 (2,78) | 60/1 | 87,6 (14,56) | 2,86 (3,01) | -1,96 [-6,09; 2,16] 0,3499 | -0,14 [-0,43; 0,15] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 85,4 (18,52) | -0,63 (2,98) | 41/1 | 81,7 (23,08) | -5,19 (3,63) | 4,56 [-1,57; 10,70] 0,1443 | 0,25 [-0,09; 0,60] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 86,8 (16,71) | 0,14 (2,92) | 25/1 | 87,8 (14,76) | -0,82 (3,67) | 0,97 [-5,25; 7,19] 0,7587 | 0,07 [-0,36; 0,49] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 86,7 (15,27) | 0,45 (2,94) | 12/1 | 89,1 (11,48) | 0,01 (4,38) | 0,44 [-7,32; 8,21] 0,9101 | 0,03 [-0,54; 0,61] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 87,1 (16,91) | -1,08 (3,03) | 11/0 | 92,4 (11,46) | 1,61 (4,64) | -2,68 [-11,16; 5,80] 0,5324 | -0,20 [-0,82; 0,43] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---------------------------|---------------------------|--------------|--|------------------------|--------------|--|---|----------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Kognitive Funktion | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 89,3 (17,07) | | 103 | 89,5 (15,12) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 88,9 (16,20) | -6,71 (2,72) | 103/0 | 90,3 (14,67) | -5,03 (2,75) | -1,69 [-4,86; 1,49] 0,2974 | -0,12 [-0,36; 0,11] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 89,0 (14,70) | -6,80 (2,72) | 96/0 | 92,0 (13,68) | -4,13 (2,75) | -2,68 [-5,89; 0,54] 0,1022 | -0,20 [-0,45; 0,04] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 87,5 (16,80) | -8,27 (2,76) | 81/1 | 91,3 (14,16) | -5,60 (2,88) | -2,67 [-6,34; 1,00] 0,1532 | -0,19 [-0,45; 0,07] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 88,3 (15,61) | -7,43 (2,74) | 74/1 | 91,8 (14,07) | -5,53 (2,85) | -1,90 [-5,41; 1,60] 0,2864 | -0,14 [-0,41; 0,12] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 88,4 (15,83) | -7,50 (2,75) | 70/0 | 92,6 (13,20) | -4,25 (2,89) | -3,25 [-6,92; 0,41] 0,0815 | -0,24 [-0,52; 0,03] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 88,7 (15,89) | -7,36 (2,77) | 60/1 | 90,7 (14,44) | -6,74 (2,97) | -0,62 [-4,57; 3,33] 0,7583 | -0,05 [-0,34; 0,25] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 88,5 (16,75) | -8,19 (2,90) | 41/1 | 86,5 (19,90) | -10,34 (3,43) | 2,15 [-3,36; 7,67] 0,4426 | 0,13 [-0,21; 0,48] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 88,6 (15,88) | -8,63 (2,89) | 25/1 | 89,1 (15,59) | -9,21 (3,56) | 0,57 [-5,27; 6,41] 0,8466 | 0,04 [-0,38; 0,47] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 88,2 (16,27) | -9,02 (2,89) | 12/1 | 97,4 (6,26) | -1,56 (4,12) | -7,47 [-14,57; -0,36] 0,0395 | -0,60 [-1,18; -0,02] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 88,3 (16,76) | -9,50 (2,89) | 11/0 | 95,5 (7,78) | -3,60 (4,20) | -5,89 [-13,20; 1,42] 0,1132 | -0,50 [-1,13; 0,13] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|-------------------------|---------------------------|--------------|--|------------------------|--------------|--|---|----------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Soziale Funktion | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 79,9 (22,65) | | 103 | 73,3 (24,74) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 77,5 (21,91) | -1,38 (3,97) | 103/0 | 77,5 (22,10) | 2,22 (4,00) | -3,60 [-7,92; 0,72] 0,1018 | -0,20 [-0,43; 0,04] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 75,4 (24,78) | -3,89 (4,06) | 96/0 | 78,8 (21,01) | 2,39 (4,19) | -6,28 [-11,54; -1,02] 0,0194 | -0,29 [-0,53; -0,05] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 77,9 (22,96) | -1,58 (4,05) | 81/1 | 75,4 (22,56) | -1,79 (4,23) | 0,21 [-5,08; 5,51] 0,9365 | 0,01 [-0,25; 0,27] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 77,5 (23,46) | -2,12 (4,08) | 74/1 | 77,1 (24,78) | -0,56 (4,32) | -1,56 [-7,20; 4,08] 0,5866 | -0,07 [-0,34; 0,19] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 77,3 (23,44) | -2,55 (4,08) | 70/0 | 80,2 (23,28) | 2,89 (4,34) | -5,44 [-11,16; 0,28] 0,0622 | -0,26 [-0,54; 0,02] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 80,1 (22,88) | 0,42 (4,09) | 60/1 | 80,9 (21,70) | 2,99 (4,42) | -2,57 [-8,57; 3,43] 0,4002 | -0,12 [-0,42; 0,17] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 79,3 (24,22) | -2,55 (4,22) | 41/1 | 76,6 (24,98) | -3,10 (4,87) | 0,55 [-6,98; 8,08] 0,8860 | 0,02 [-0,32; 0,37] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 84,5 (19,54) | 1,98 (4,15) | 25/1 | 81,4 (20,18) | 0,14 (4,99) | 1,84 [-6,04; 9,71] 0,6452 | 0,10 [-0,33; 0,52] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 84,8 (20,89) | 1,82 (4,25) | 12/1 | 87,2 (18,20) | 7,59 (6,07) | -5,77 [-16,25; 4,70] 0,2779 | -0,32 [-0,89; 0,26] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 85,0 (18,93) | 1,86 (4,26) | 11/0 | 92,4 (15,57) | 13,15 (6,32) | -11,29 [-22,33; -0,25] 0,0451 | -0,64 [-1,27; 0,00] |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|---------------------------|--------------|--|------------------------|--------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | |
| Baseline | 209 | 59,3 (18,88) | | 103 | 59,4 (16,98) | | | |
| Zyklus 2, Tag 1 | 209/0 | 59,9 (17,08) | 1,26 (3,05) | 103/0 | 60,6 (16,39) | 1,94 (3,07) | -0,67 [-4,19; 2,84] 0,7073 | -0,04 [-0,28; 0,19] |
| Zyklus 3, Tag 1 | 198/2 | 61,3 (17,14) | 2,57 (3,05) | 96/0 | 63,4 (16,73) | 4,23 (3,09) | -1,66 [-5,24; 1,93] 0,3647 | -0,11 [-0,36; 0,13] |
| Zyklus 4, Tag 1 | 192/0 | 62,2 (17,72) | 3,25 (3,08) | 81/1 | 63,3 (16,71) | 3,51 (3,20) | -0,26 [-4,26; 3,74] 0,8985 | -0,02 [-0,28; 0,24] |
| Zyklus 5, Tag 1 | 184/3 | 63,4 (16,81) | 4,41 (3,11) | 74/1 | 64,4 (19,49) | 4,37 (3,28) | 0,04 [-4,24; 4,32] 0,9858 | 0,00 [-0,27; 0,27] |
| Zyklus 6, Tag 1 | 179/2 | 64,0 (17,50) | 4,58 (3,12) | 70/0 | 64,5 (20,00) | 3,47 (3,33) | 1,11 [-3,35; 5,58] 0,6243 | 0,07 [-0,21; 0,34] |
| Zyklus 9, Tag 1 | 164/5 | 63,2 (18,35) | 3,90 (3,15) | 60/1 | 63,9 (18,92) | 4,14 (3,43) | -0,24 [-5,07; 4,59] 0,9229 | -0,01 [-0,31; 0,28] |
| Zyklus 12, Tag 1 | 135/7 | 62,5 (19,79) | 1,78 (3,23) | 41/1 | 61,1 (22,29) | 0,19 (3,74) | 1,59 [-4,25; 7,43] 0,5928 | 0,09 [-0,25; 0,44] |
| Zyklus 15, Tag 1 | 110/7 | 67,0 (17,3) | 4,57 (3,19) | 25/1 | 65,4 (18,36) | 1,35 (3,79) | 3,21 [-2,72; 9,15] 0,2870 | 0,23 [-0,20; 0,65] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 102/1 | 66,3 (18,76) | 3,70 (3,28) | 12/1 | 73,1 (17,06) | 3,41 (4,71) | 0,29 [-7,93; 8,51] 0,9450 | 0,02 [-0,56; 0,60] |
| Zyklus 21, Tag 1 | 87/4 | 66,8 (18,32) | 4,53 (3,32) | 11/0 | 74,2 (18,43) | 7,11 (5,13) | -2,58 [-11,72; 6,56] 0,5774 | -0,18 [-0,80; 0,45] |
| Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF. | | | | | | | | |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Cemiplimab/CTx (N=217) | | | Placebo/CTx (N=110) | | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|---------------------------|----------|---|------------------------|----------|---|---|---------------------|
| | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | n/n1 | MW (StD) | Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) | LS-MWD [95 %-KI] p-Wert ^a | Hedges' g [95 %-KI] |
| <p>a: Die abhängige Variable für das MMRM ist die Veränderung der Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Prädiktoren sind die entsprechenden Ausgangswerte, Behandlung, Visite, geografische Region, Histologie, Behandlung zur Visite und Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (<i>least squares-mean</i>); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (<i>least square-mean value difference</i>); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (<i>mixed model for repeated measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SE: Standardfehler (<i>standard error</i>); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 zeigten die mittels MMRM-Analysen berechneten Veränderungen der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline vergleichbare Ergebnisse für die beiden Studienarme. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für „Kognitive Funktion“ in Zyklus 18 sowie für „Soziale Funktion“ in den Zyklen 3 und 21 zugunsten von Placebo/CTx. Für die übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden für die betrachteten Zyklen 2 bis 21 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen erfasst (Tabelle 4-60).

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-125, Abbildung 4-126, Abbildung 4-127, Abbildung 4-128, Abbildung 4-129 und Abbildung 4-130 dargestellt.

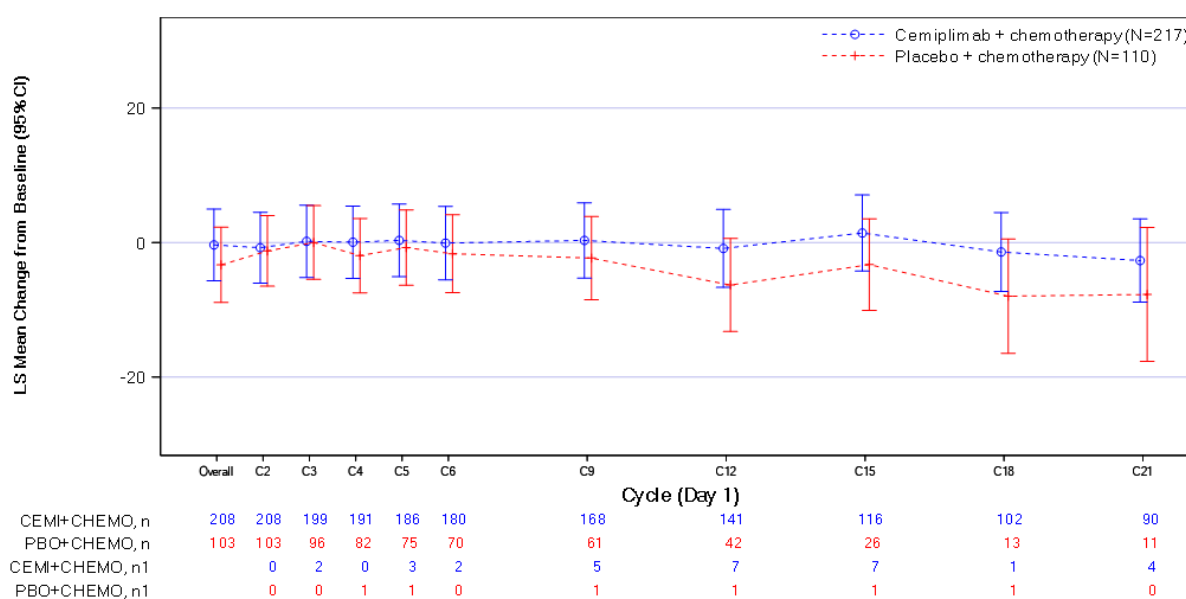


Abbildung 4-125: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
 Quelle: Regeneron 2023a

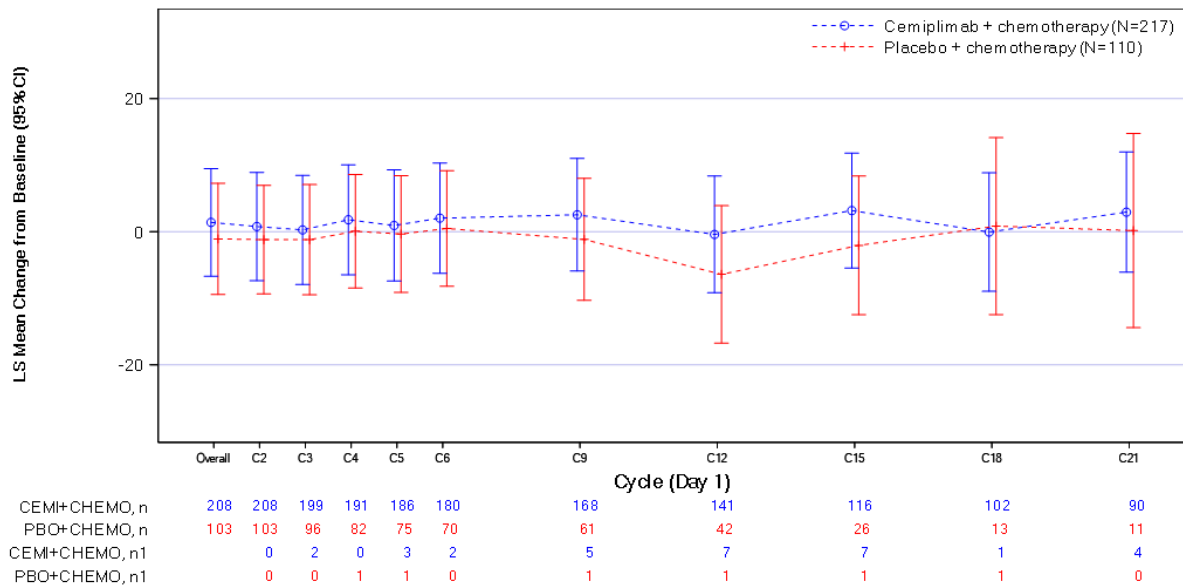


Abbildung 4-126: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

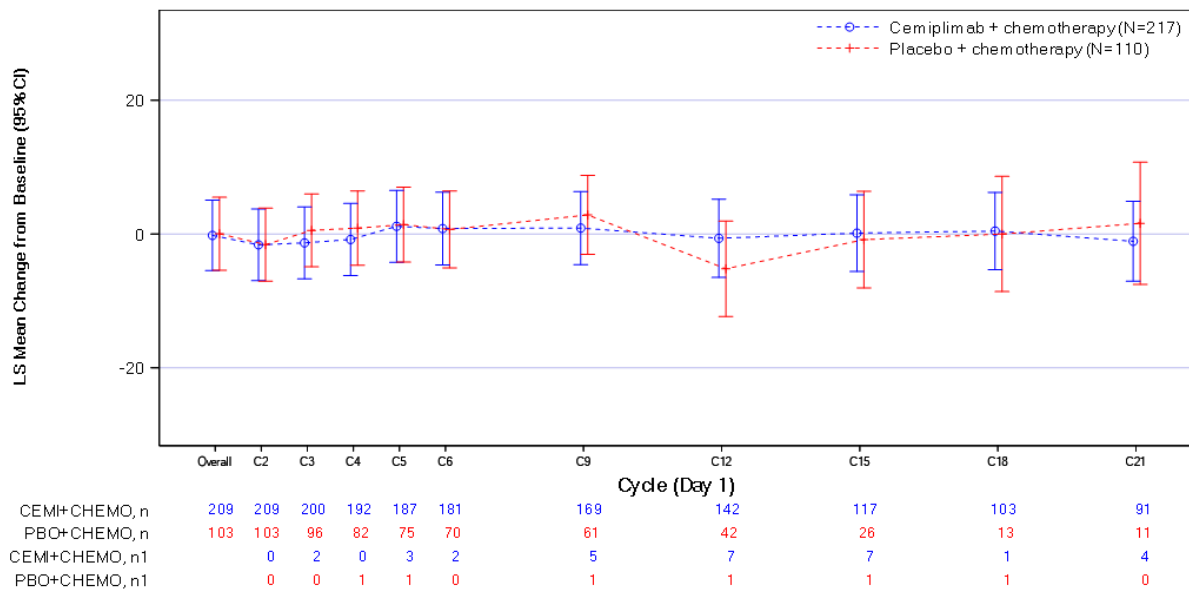


Abbildung 4-127: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
 Quelle: Regeneron 2023a

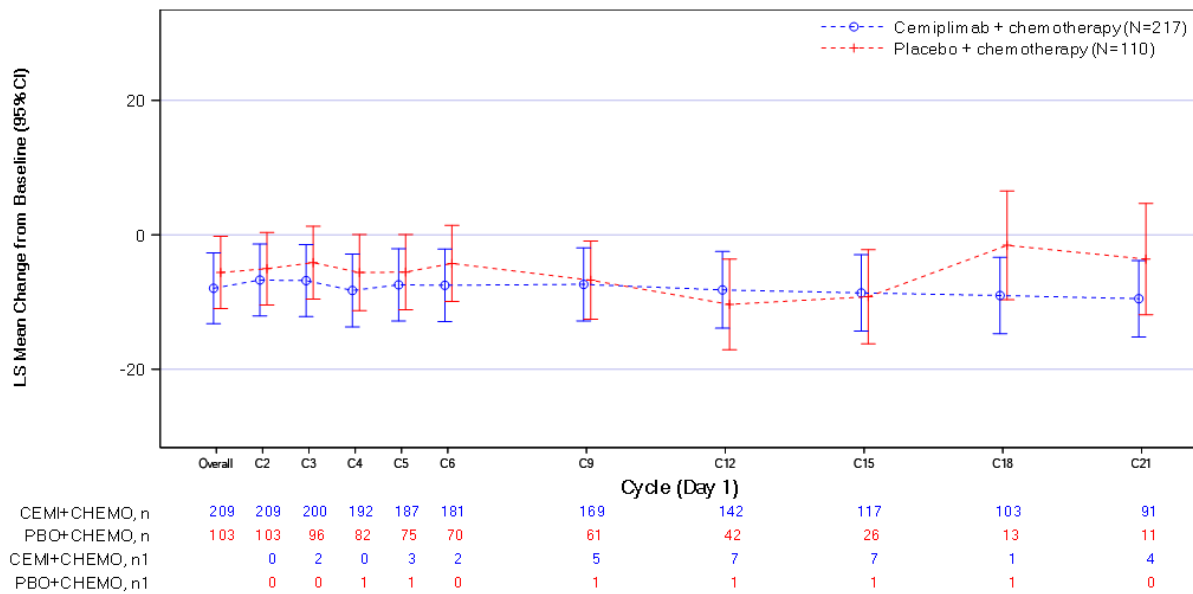


Abbildung 4-128: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (*mixed model for repeated measures*); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

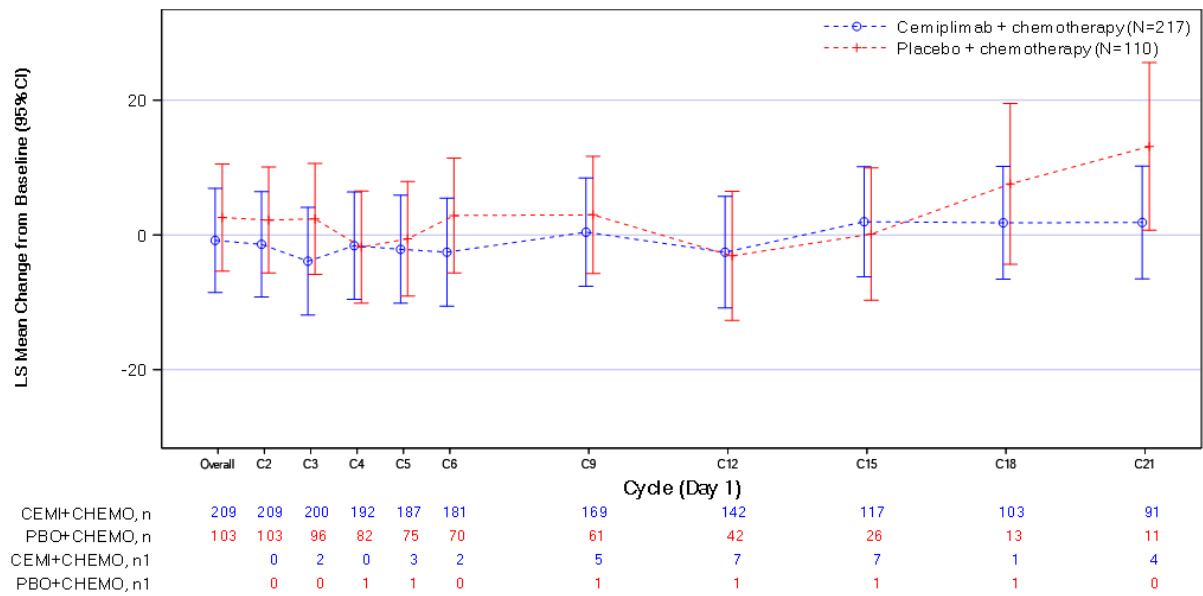


Abbildung 4-129: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

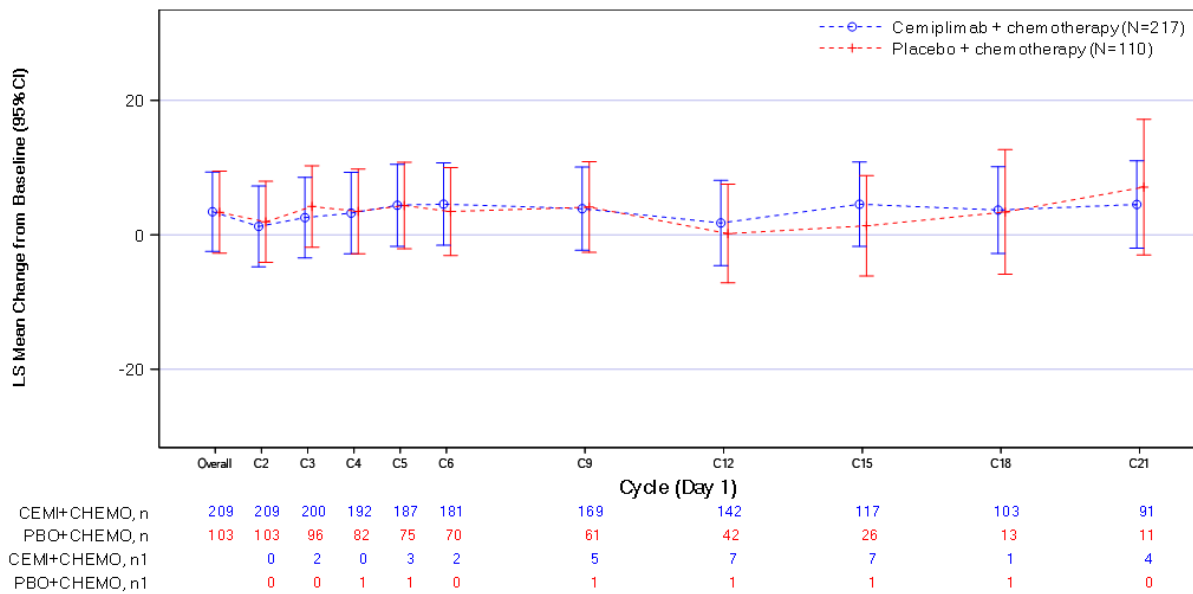


Abbildung 4-130: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures); N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patienten; PBO: Placebo; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: Regeneron 2023a

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

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>Es wurden alle UE vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten Infusion oder bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE und UE, die im Zusammenhang mit einem laut Protokoll erforderlichen Eingriff, z. B. einer Biopsie, standen, als UE berichtet. Zusätzlich wurden alle SUE und andere in möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilten UE dokumentiert, die mehr als 90 Tage nach der letzten Infusion auftraten. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 23.1 herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Die Beurteilung des Schweregrades der UE basierte auf der CTCAE-Version 4.03. Zur Bewertung der Patientensicherheit während der Studie stand ein verblindetes IDMC zur Verfügung.</p> <p>Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Immunvermittelte UE \geq Grad 3 ○ Infusionsbezogene Reaktionen \geq Grad 2 ○ Allergische Reaktionen \geq Grad 2 ○ irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor (im Studienprotokoll gelistet, aber von keinem Patienten im Studienverlauf berichtet; daher nachfolgend nicht berücksichtigt) <p>Die Analyse fand auf Basis des SAF statt, das alle Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % umfasste, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> <p>Für die Time-to-Event-Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, auf Basis eines unstratifizierten Proportional-Hazard-Modells (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) geschätzt. Zudem wurde das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests im zugehörigen Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Neben Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, ermittelt.</p> <p>Darüber hinaus wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte nach SOC und PT berichtet. Die Auswertung umfasste diejenigen UE, die bei mindestens 10 Patienten, sowie diejenigen SUE und schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet.</p> |
| <p>CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>); irAE: Immunvermittelte UE (<i>immune-related adverse events</i>); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der Sicherheit durch ein verblindetes IDMC auf Basis der IDMC-Charta (Regeneron 2021). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023). Zur Analyse wurde das SAF herangezogen, das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 1 % einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen als niedrig eingestuft (Tabelle 4-62).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|--|-------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| UE gesamt | | | | | |
| 209/217 (96,3) | 0,6 [0,5; 0,7] | 101/109 (92,7) | 0,7 [0,5; 0,7] | 1,13 [0,89; 1,44] | 0,3096 |
| SUE | | | | | |
| 68/217 (31,3) | NE [24,7; NE] | 25/109 (22,9) | NE [NE; NE] | 1,10 [0,69; 1,75] | 0,6912 |
| Schwere UE^c | | | | | |
| 105/217 (48,4) | 16,1 [10,5; NE] | 30/109 (27,5) | NE [NE; NE] | 1,66 [1,10; 2,49] | 0,0157 |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | | |
| 15/217 (6,9) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,51 [0,50; 4,62] | 0,4668 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer. b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3 . CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Regeneron 2023b | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 wurde der Median der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses im Cemiplimab/CTx-Arm für „UE gesamt“ mit 0,6 Monaten und „Schwere UE“ mit 16,1 Monaten erreicht. Im Placebo/CTx-Arm betrug die mediane Zeit 0,7 Monate für „UE gesamt“. In den übrigen Kategorien wurde der Median der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses in beiden Studienarmen nicht erreicht. Für „Schwere UE“ fielen die Unterschiede statistisch signifikant zugunsten von platinbasierter CTx aus (Tabelle 4-63).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-131, Abbildung 4-132, Abbildung 4-133 und Abbildung 4-134 dargestellt.

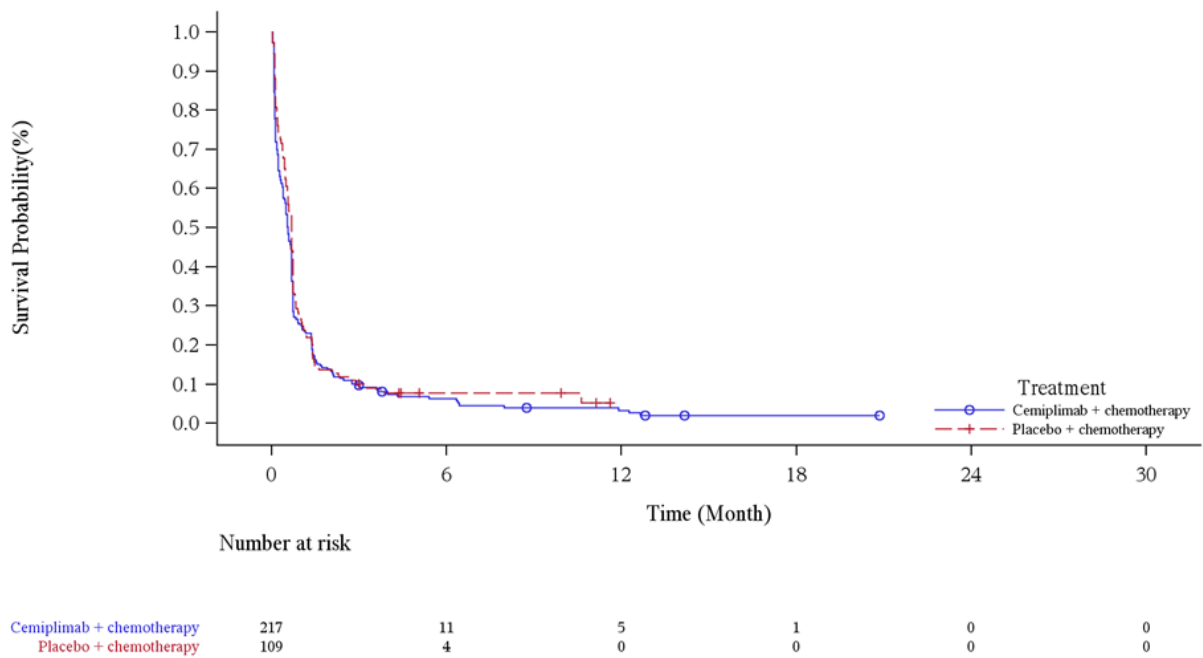


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) –

Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

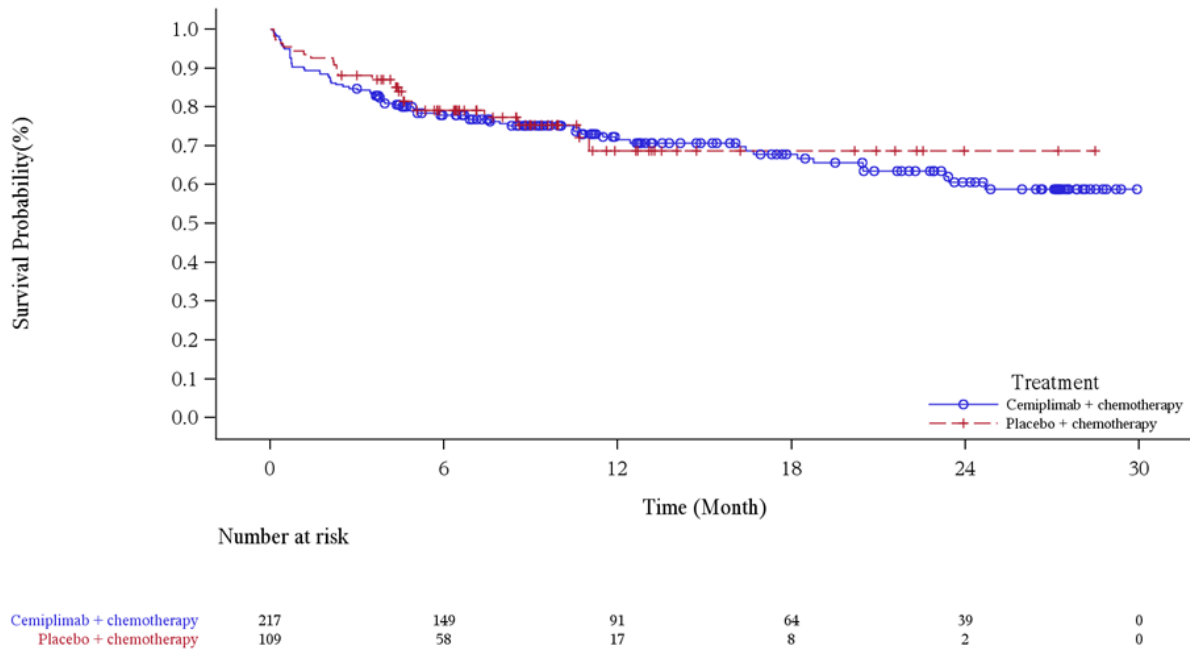


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

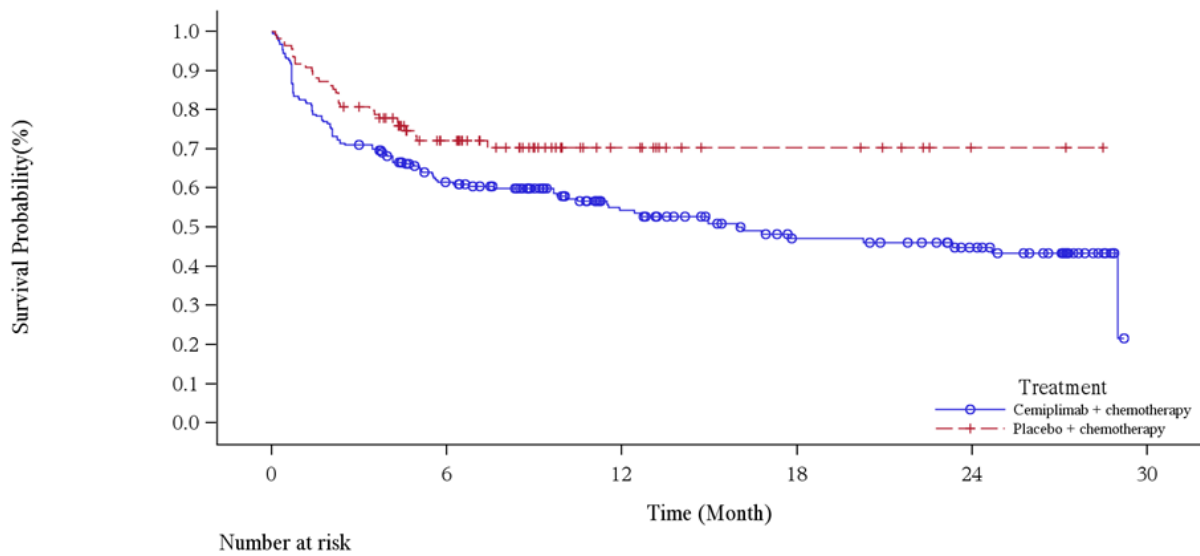


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

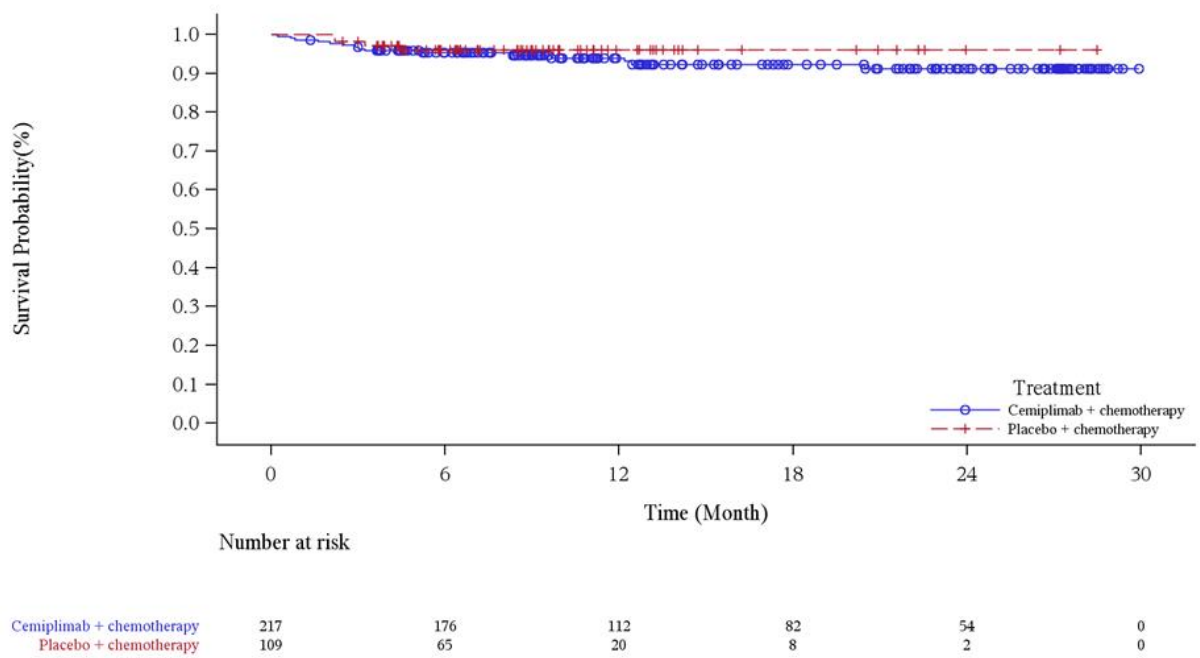


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| SOC | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | |
| | 134/217 (61,8) | 3,8 [2,8; 9,5] | 51/109 (46,8) | 10,5 [3,7; NE] | 1,34 [0,97; 1,85] | 0,0796 |
| Herzerkrankungen | | | | | | |
| | 25/217 (11,5) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 1,63 [0,61; 4,35] | 0,3304 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | | | |
| | 10/217 (4,6) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 1,58 [0,34; 7,46] | 0,5613 |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | | |
| | 34/217 (15,7) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 2,85 [1,13; 7,32] | 0,0291 |
| Augenerkrankungen | | | | | | |
| | 14/217 (6,5) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 1,89 [0,54; 6,64] | 0,3203 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | |
| | 100/217 (46,1) | NE [7,5; NE] | 35/109 (32,1) | NE [10,7; NE] | 0,152 [1,03; 2,23] | 0,0348 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | |
| | 85/217 (39,2) | NE [16,0; NE] | 28/109 (25,7) | NE [11,7; NE] | 1,30 [0,84; 2,00] | 0,2402 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | |
| | 65/217 (30,0) | NE [23,6; NE] | 19/109 (17,4) | NE [NE; NE] | 1,23 [0,73; 2,07] | 0,4374 |
| Untersuchungen | | | | | | |
| | 130/217 (59,9) | 5,6 [4,1; 8,3] | 46/109 (42,2) | 10,6 [6,0; NE] | 1,42 [1,01; 1,99] | 0,0417 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | |
| | 101/217 (46,5) | 16,0 [8,3; NE] | 35/109 (32,1) | NE [12,1; NE] | 1,36 [0,93; 2,01] | 0,1164 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | |
| | 75/217 (34,6) | NE [NE; NE] | 35/109 (32,1) | NE [19,0; NE] | 0,89 [0,60; 1,34] | 0,5856 |

| SOC | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|-------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | |
| | 81/217 (37,3) | NE [21,1; NE] | 27/109 (24,8) | NE [NE; NE] | 1,37 [0,88; 2,12] | 0,1608 |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | |
| | 37/217 (17,1) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 4,32 [1,54; 12,17] | 0,0056 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | |
| | 16/217 (7,4) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,34 [0,44; 4,11] | 0,6088 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | |
| | 87/217 (40,1) | NE [15,1; NE] | 27/109 (24,8) | NE [11,8; NE] | 1,41 [0,91; 2,18] | 0,1209 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | |
| | 103/217 (47,5) | 20,7 [2,3; NE] | 56/109 (51,4) | 5,7 [1,5; NE] | 0,89 [0,64; 1,23] | 0,4747 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | |
| | 25/217 (11,5) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 1,53 [0,62; 3,80] | 0,3550 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Januar 2022 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Endokrine Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cemiplimab/CTx. Für die übrigen SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“, „Augenerkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und „Gefäßerkrankungen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-64).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den vier SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in Abbildung 4-135, Abbildung 4-136, Abbildung 4-137 und Abbildung 4-138 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den 13 SOC ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

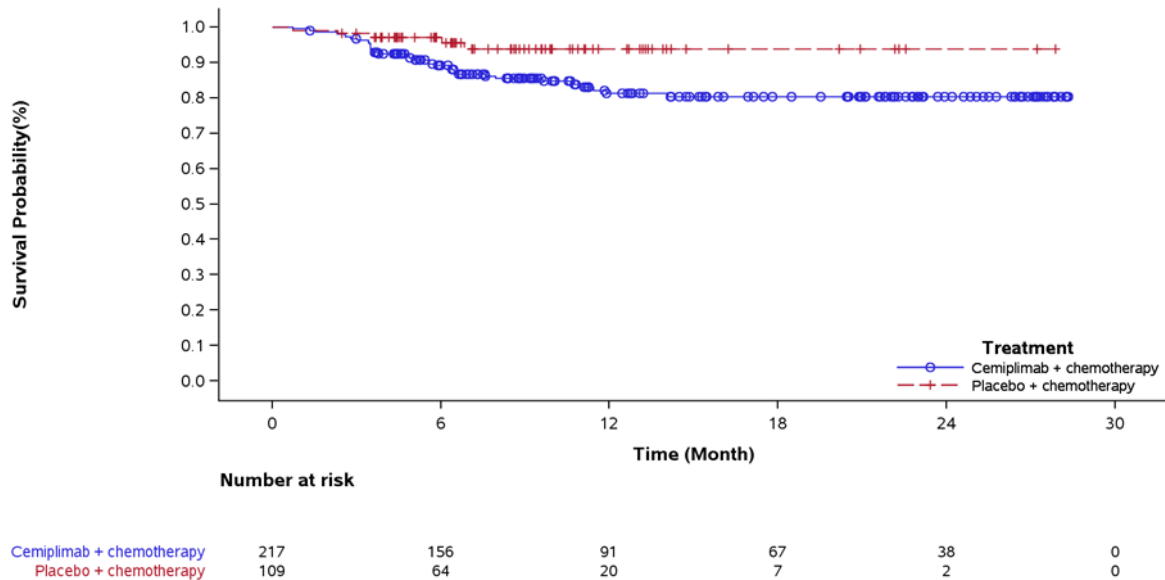


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Endokrine Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

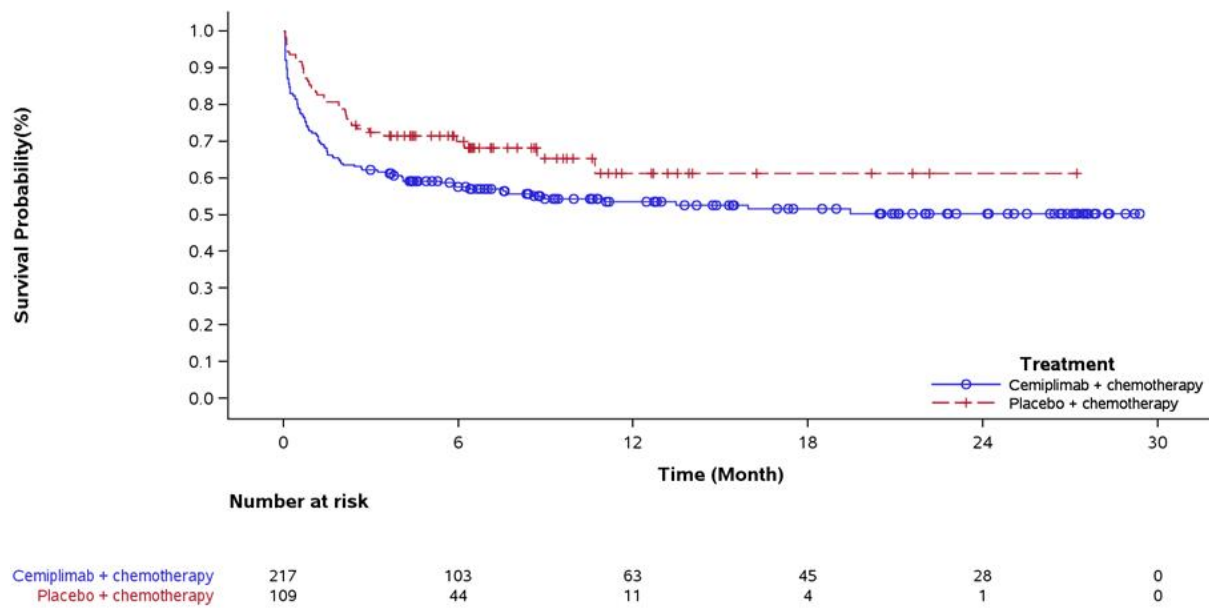


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

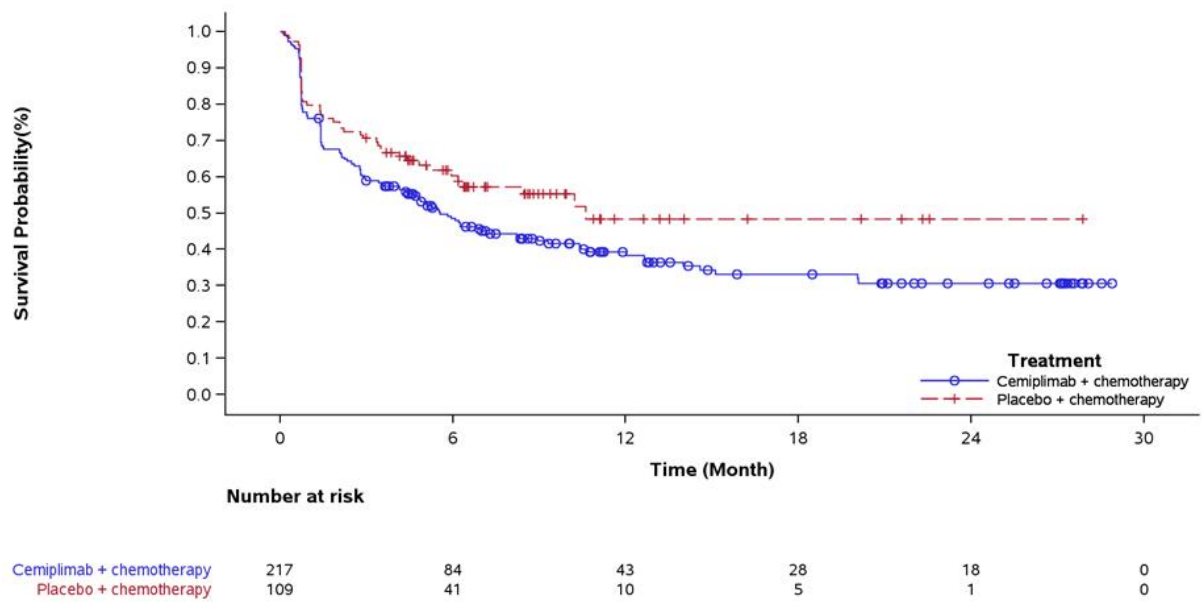


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

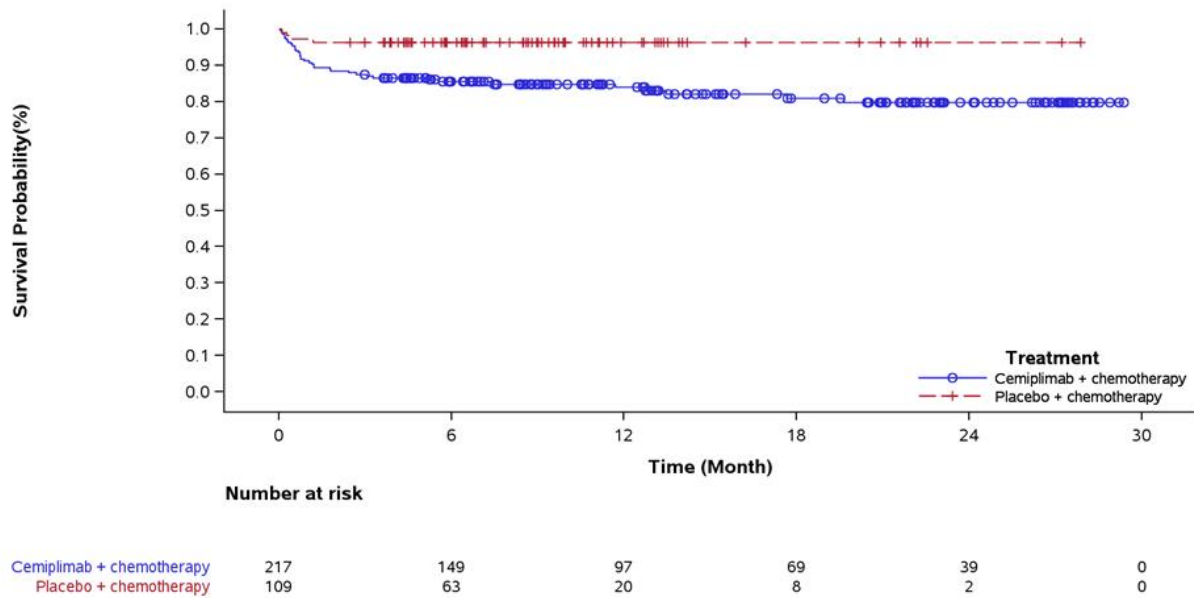


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--------------------------|-------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Anämie | | | | | | |
| | 102/217 (47,0) | 22,31 [5,72; NE] | 39/109 (35,8) | NE [NE; NE] | 1,28 [0,88; 1,86] | 0,1909 |
| Leukopenie | | | | | | |
| | 15/217 (6,9) | NE [NE; NE] | 9/109 (8,3) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,34; 1,79] | 0,5593 |
| Neutropenie | | | | | | |
| | 39/217 (18,0) | NE [NE; NE] | 13/109 (11,9) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,78; 2,76] | 0,2299 |
| Thrombozytopenie | | | | | | |
| | 34/217 (15,7) | NE [NE; NE] | 12/109 (11,0) | NE [NE; NE] | 1,30 [0,67; 2,51] | 0,4429 |
| Hyperthyroidismus | | | | | | |
| | 14/217 (6,5) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 3,22 [0,73; 14,19] | 0,1221 |
| Hypothyreose | | | | | | |
| | 24/217 (11,1) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 3,12 [0,94; 10,40] | 0,0638 |
| Obstipation | | | | | | |
| | 35/217 (16,1) | NE [NE; NE] | 10/109 (9,2) | NE [NE; NE] | 1,65 [0,82; 3,35] | 0,1623 |
| Diarrhoe | | | | | | |
| | 24/217 (11,1) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 2,10 [0,80; 5,56] | 0,1333 |
| Übelkeit | | | | | | |
| | 55/217 (25,3) | NE [NE; NE] | 14/109 (12,8) | NE [NE; NE] | 1,97 [1,09; 3,55] | 0,0247 |
| Erbrechen | | | | | | |
| | 25/217 (11,5) | NE [16,9; NE] | 8/109 (7,3) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,66; 3,28] | 0,3442 |
| Asthenie | | | | | | |
| | 29/217 (13,4) | NE [NE; NE] | 10/109 (9,2) | NE [NE; NE] | 1,17 [0,56; 2,42] | 0,6793 |

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

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Fatigue | | | | | | |
| | 31/217 (14,3) | NE [NE; NE] | 8/109 (7,3) | NE [NE; NE] | 1,37 [0,62; 3,03] | 0,4319 |
| Pyrexie | | | | | | |
| | 17/217 (7,8) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 1,19 [0,47; 3,07] | 0,7127 |
| COVID-19-Infektion | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 2,13 [0,27; 16,92] | 0,4742 |
| Pneumonie | | | | | | |
| | 23/217 (10,6) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | 18,6 [NE; NE] | 1,60 [0,65; 3,95] | 0,3085 |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | | | | | | |
| | 42/217 (19,4) | NE [NE; NE] | 15/109 (13,8) | NE [NE; NE] | 1,26 [0,70; 2,28] | 0,4452 |
| Amylase erhöht | | | | | | |
| | 18/217 (8,3) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 1,62 [0,60; 4,37] | 0,3443 |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | | | | | | |
| | 37/217 (17,1) | NE [NE; NE] | 11/109 (10,1) | NE [NE; NE] | 1,42 [0,72; 2,80] | 0,3123 |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | | | | | | |
| | 16/217 (7,4) | NE [NE; NE] | 11/109 (10,1) | NE [NE; NE] | 0,54 [0,24; 1,18] | 0,1201 |
| Kreatinin im Blut erhöht | | | | | | |
| | 32/217 (14,7) | 29,0 [NE; NE] | 7/109 (6,4) | NE [22,5; NE] | 1,52 [0,66; 3,50] | 0,3271 |
| Laktatdehydrogenase im Blut erhöht | | | | | | |
| | 21/217 (9,7) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 2,20 [0,75; 6,44] | 0,1518 |
| Thyrotropin im Blut erhöht | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 4,31 [0,56; 33,43] | 0,1621 |
| Blutharnstoff erhöht | | | | | | |
| | 17/217 (7,8) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 1,21 [0,47; 3,09] | 0,6956 |
| Harnsäure im Blut erhöht | | | | | | |

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

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------------|------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 0,65 [0,24; 1,76] | 0,3986 |
| Lipase erhöht | | | | | | |
| | 13/217 (6,0) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 2,14 [0,47; 9,68] | 0,3226 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | | | | | | |
| | 10/217 (4,6) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 0,98 [0,30; 3,18] | 0,9758 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | | | | | | |
| | 11/217 (5,1) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 2,60 [0,58; 11,78] | 0,2143 |
| Thrombozytenzahl vermindert | | | | | | |
| | 17/217 (7,8) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 2,29 [0,66; 7,89] | 0,1899 |
| Gewichtsabnahme | | | | | | |
| | 26/217 (12,0) | NE [NE; NE] | 8/109 (7,3) | NE [NE; NE] | 1,21 [0,54; 2,70] | 0,6460 |
| Gewichtszunahme | | | | | | |
| | 21/217 (9,7) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 7,58 [1,02; 56,53] | 0,0483 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | | | | | | |
| | 18/217 (8,3) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 2,91 [0,85; 9,91] | 0,0876 |
| Appetitverlust | | | | | | |
| | 35/217 (16,1) | NE [NE; NE] | 10/109 (9,2) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,81; 3,31] | 0,1727 |
| Hyperglykämie | | | | | | |
| | 42/217 (19,4) | NE [NE; NE] | 14/109 (12,8) | NE [NE; NE] | 1,27 [0,69; 2,34] | 0,4472 |
| Hyperkaliämie | | | | | | |
| | 14/217 (6,5) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,14 [0,37; 3,54] | 0,8189 |
| Hyperurikämie | | | | | | |
| | 11/217 (5,1) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 2,40 [0,53; 10,90] | 0,2562 |

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

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|------------------------------|------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Hypoalbuminämie | | | | | | |
| | 22/217 (10,1) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 1,46 [0,59; 3,65] | 0,4160 |
| Hypokalzämie | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 9/109 (8,3) | NE [15,8; NE] | 0,47 [0,19; 1,14] | 0,0935 |
| Hypokaliämie | | | | | | |
| | 14/217 (6,5) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 2,46 [0,55; 11,01] | 0,2391 |
| Hypomagnesiämie | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [22,5; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 5,59 [0,72; 43,20] | 0,0993 |
| Hyponatriämie | | | | | | |
| | 10/217 (4,6) | NE [NE; NE] | 0/109 (0,0) | NE [NE; NE] | 16577028 [0,00; NE] | 0,9931 |
| Arthralgie | | | | | | |
| | 36/217 (16,6) | NE [NE; NE] | 10/109 (9,2) | NE [NE; NE] | 1,68 [0,83; 3,39] | 0,1492 |
| Rückenschmerzen | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 8/109 (7,3) | NE [NE; NE] | 0,57 [0,23; 1,42] | 0,2283 |
| Myalgie | | | | | | |
| | 10/217 (4,6) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 2,23 [0,49; 10,26] | 0,3032 |
| Gliederschmerzen | | | | | | |
| | 16/217 (7,4) | NE [NE; NE] | 11/109 (10,1) | NE [NE; NE] | 0,61 [0,28; 1,34] | 0,2164 |
| Schwindelgefühl | | | | | | |
| | 13/217 (6,0) | NE [NE; NE] | 0/109 (0,0) | NE [NE; NE] | 14254538 [0,00; NE] | 0,9931 |
| Kopfschmerzen | | | | | | |
| | 10/217 (4,6) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 2,98 [0,38; 23,68] | 0,3008 |
| Periphere Neuropathie | | | | | | |
| | 15/217 (6,9) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 1,41 [0,51; 3,91] | 0,4996 |

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

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Parästhesie | | | | | | |
| | 13/217 (6,0) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,65 [0,54; 5,05] | 0,3827 |
| Periphere sensorische Neuropathie | | | | | | |
| | 23/217 (10,6) | NE [NE; NE] | 8/109 (7,3) | NE [NE; NE] | 1,48 [0,66; 3,30] | 0,3421 |
| Schlaflosigkeit | | | | | | |
| | 29/217 (13,4) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 3,29 [1,15; 9,39] | 0,0264 |
| Husten | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 0,89 [0,33; 2,38] | 0,8150 |
| Dyspnoe | | | | | | |
| | 32/217 (14,7) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 2,53 [0,98; 6,55] | 0,0554 |
| Hämoptoe | | | | | | |
| | 20/217 (9,2) | NE [NE; NE] | 10/109 (9,2) | NE [NE; NE] | 0,86 [0,40; 1,84] | 0,6918 |
| Pneumonitis | | | | | | |
| | 10/217 (4,6) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 4,03 [0,51; 31,64] | 0,1855 |
| Alopezie | | | | | | |
| | 81/217 (37,3) | NE [NE; NE] | 48/109 (44,0) | NE [1,51; NE] | 0,82 [0,58; 1,18] | 0,2825 |
| Pruritus | | | | | | |
| | 11/217 (5,1) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 1,15 [0,31; 4,32] | 0,8313 |
| Ausschlag | | | | | | |
| | 18/217 (8,3) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 2,63 [0,77; 9,00] | 0,1239 |
| Hypertonie | | | | | | |
| | 16/217 (7,4) | NE [NE; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 1,73 [0,49; 6,06] | 0,3944 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NI: Nicht interpretierbar; | | | | | | |

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|----------------|--|-------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023bRegeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Januar 2022 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die PT „Übelkeit“, „Gewichtszunahme“ und „Schlaflosigkeit“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cemiplimab/CTx. Für die übrigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-65).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den drei PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in Abbildung 4-139, Abbildung 4-140 und Abbildung 4-141 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den 55 PT ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

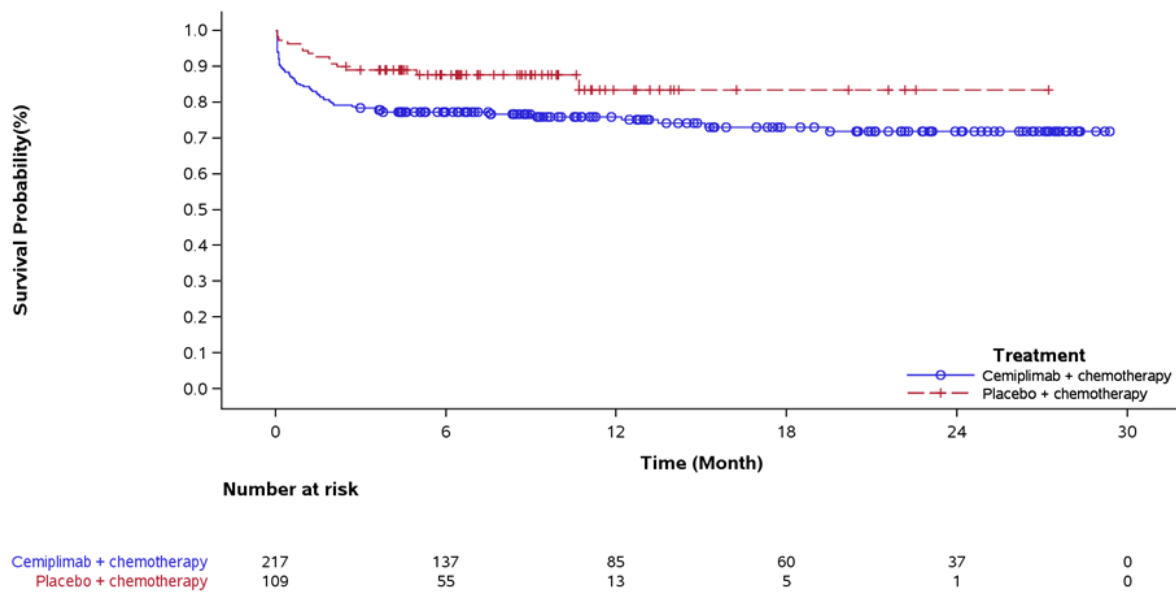


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Übelkeit“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

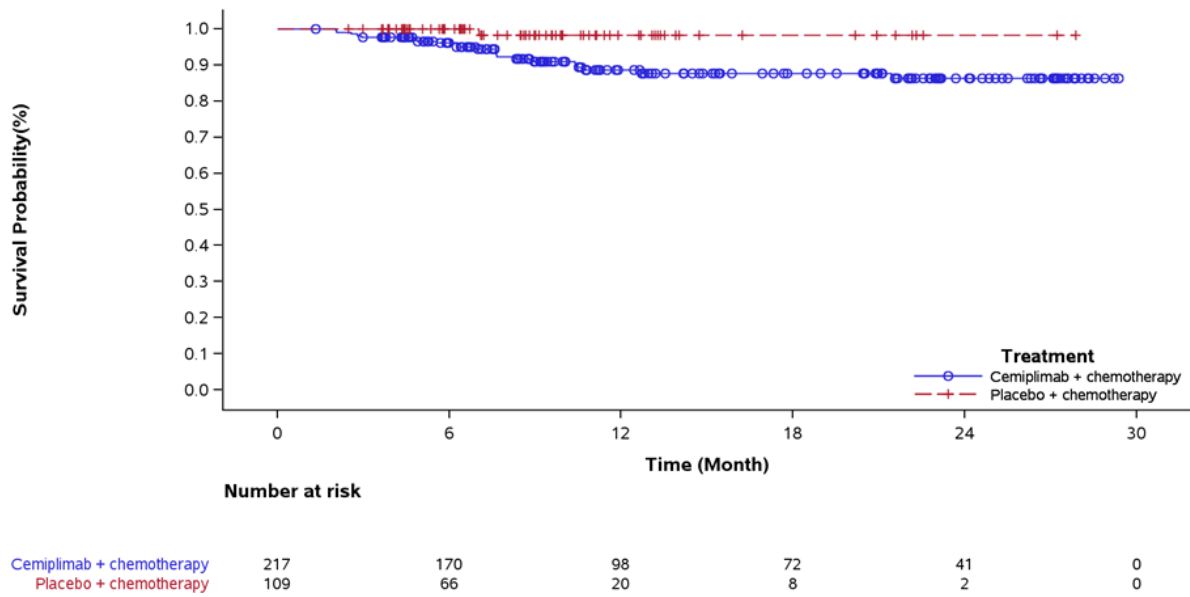


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Gewichtszunahme“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 202

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

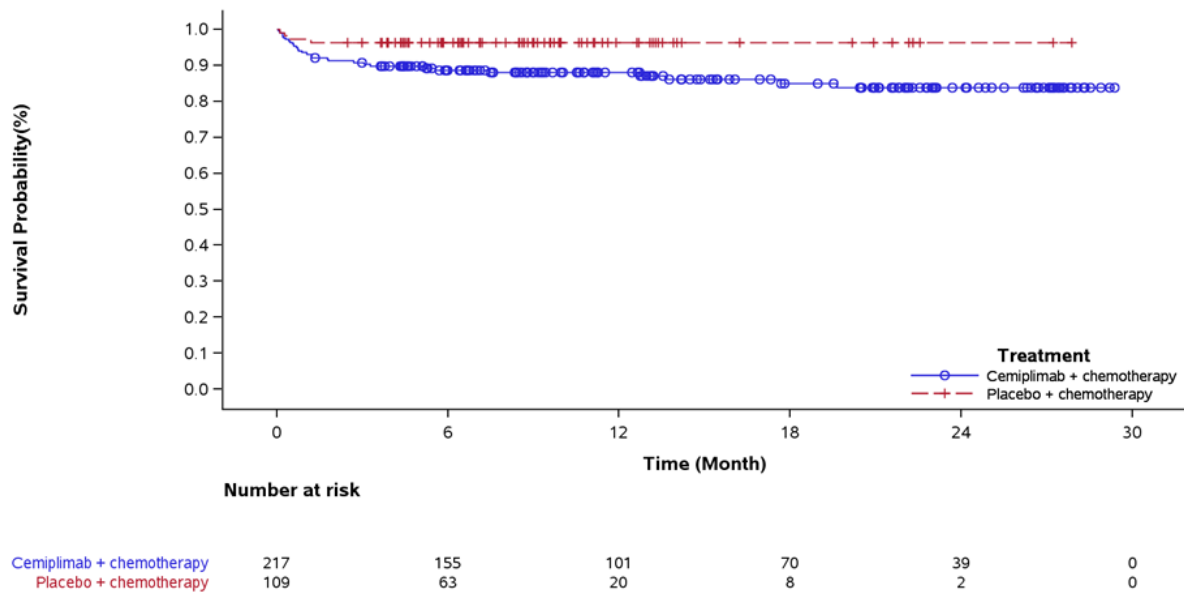


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Schlaflosigkeit“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| SOC | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|----------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | |
| | 12/217 (5,5) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 0,89 [0,31; 2,57] | 0,8243 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | |
| | 28/217 (12,9) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 1,95 [0,74; 5,13] | 0,1748 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | |
| | 14/217 (6,5) | NE [NE; NE] | 7/109 (6,4) | NE [NE; NE] | 0,72 [0,29; 1,84] | 0,4963 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Januar 2022 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-66).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den drei SOC befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Datenschnitt 14. Januar 2022 trat für keinen PT bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ein SUE auf.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| SOC | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | |
| | 38/217 (17,5) | NE [NE; NE] | 11/109 (10,1) | NE [NE; NE] | 1,57 [0,80; 3,09] | 0,1911 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | |
| | 15/217 (6,9) | NE [NE; NE] | 2/109 (1,8) | NE [NE; NE] | 2,80 [0,63; 12,47] | 0,1759 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | |
| | 21/217 (9,7) | NE [NE; NE] | 6/109 (5,5) | NE [NE; NE] | 1,19 [0,47; 3,01] | 0,7117 |
| Untersuchungen | | | | | | |
| | 29/217 (13,4) | 29,0 [29,0; NE] | 3/109 (2,8) | NE [NE; NE] | 4,28 [1,30; 14,12] | 0,0171 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | |
| | 20/217 (9,2) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,85 [0,63; 5,47] | 0,2669 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | |
| | 17/217 (7,8) | NE [NE; NE] | 4/109 (3,7) | NE [NE; NE] | 1,50 [0,50; 4,57] | 0,4714 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , für die SOC „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cemiplimab/CTx. Für die übrigen SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-67).

Die Kaplan-Meier-Kurve zur SOC „Untersuchungen“ ist in Abbildung 4-142 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den fünf SOC ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

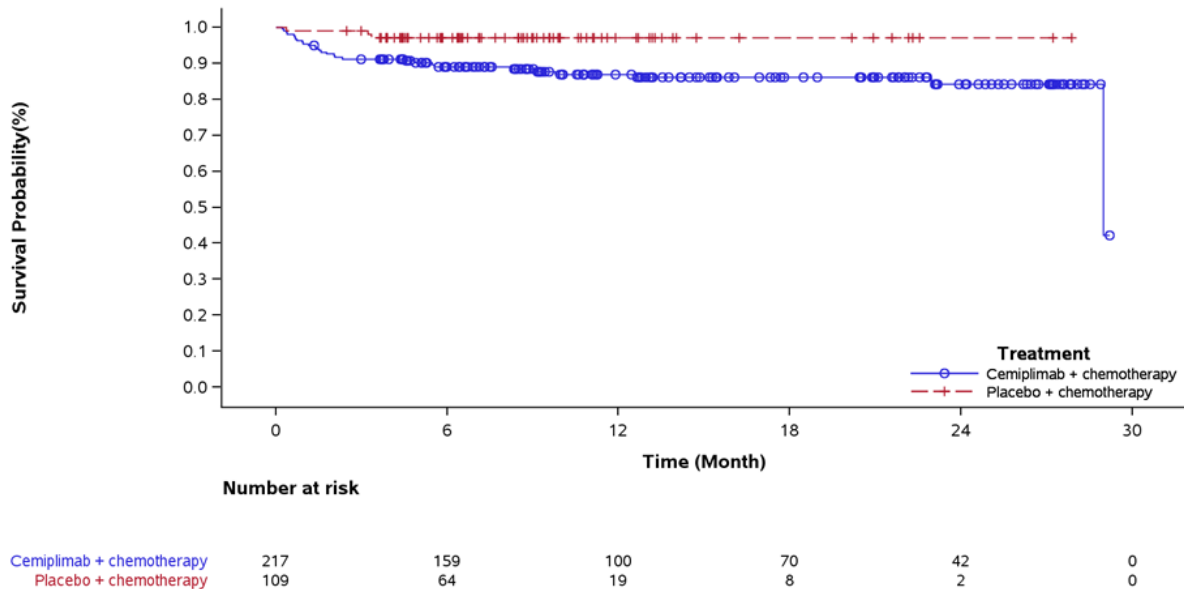


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach SOC „Untersuchungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) –

Datenschnitt 14. Juni 2022

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| PT | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|----------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Anämie | | | | | | |
| | 23/217 (10,6) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 2,12 [0,80; 5,59] | 0,1300 |
| Neutropenie | | | | | | |
| | 14/217 (6,5) | NE [NE; NE] | 5/109 (4,6) | NE [NE; NE] | 1,27 [0,45; 3,56] | 0,6490 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 trat lediglich für die PT „Anämie“ und „Neutropenie“ ein schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 , auf. Für beide PT fiel der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant aus (Tabelle 4-68).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| SOC, n (%) PT, n (%) | Cemiplimab/CTx N=217 | Placebo/CTx N=109 |
|--|-------------------------|----------------------|
| Anzahl aller Patienten mit Ereignis, n (%) | 15/217 (6,9) | 4/109 (3,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 3 (1,4) | 0 |
| COVID-19-Pneumonie | 1 (0,5) | 0 |
| Infektion | 1 (0,5) | 0 |
| Pneumonie | 1 (0,5) | 0 |
| Untersuchungen | 3 (1,4) | 1 (0,9) |
| Alanin-Aminotransferase erhöht | 2 (0,9) | 1 (0,9) |
| Aspartat-Aminotransferase erhöht | 1 (0,5) | 1 (0,9) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 1 (0,5) | 0 |
| Blut-Kreatinin erhöht | 1 (0,5) | 0 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 2 (0,9) | 0 |
| Anämie | 2 (0,9) | 0 |
| Herzerkrankungen | 2 (0,9) | 0 |
| Myokardinfarkt | 1 (0,5) | 0 |
| Ventrikuläre Dysfunktion | 1 (0,5) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 2 (0,9) | 0 |
| Nierenversagen | 1 (0,5) | 0 |
| Niereninsuffizienz | 1 (0,5) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (0,5) | 0 |
| Thrombose der Arteria mesenterica | 1 (0,5) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (0,5) | 0 |
| Überempfindlichkeit | 1 (0,5) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 1 (0,5) | 0 |
| Pleuraerguss | 1 (0,5) | 0 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1 (0,5) | 0 |
| Psoriasis | 1 (0,5) | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 1 (0,5) | 1 (0,9) |
| Hypertonie | 1 (0,5) | 0 |
| Embolie | 0 | 1 (0,9) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 | 1 (0,9) |
| Knochenschmerzen | 0 | 1 (0,9) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | 0 | 1 (0,9) |
| Prostatitis | 0 | 1 (0,9) |
| Pro Patient konnten mehrere UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert werden. Ein Patient wurde bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer SOC / eines PT nur einmal gezählt. | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; | | |
| PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 trat bei 15 Patienten (6,9 %) im Cemiplimab/CTx-Arm und vier Patienten (3,7 %) im Placebo/CTx-Arm mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Die Anzahl der zum Therapieabbruch führenden UE fiel in beiden Studienarmen niedrig aus. Am häufigsten betroffen waren die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Untersuchungen“ im Cemiplimab/CTx-Arm mit jeweils drei Patienten (1,4 %) und die SOC „Untersuchungen“, „Gefäßerkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ im Placebo/CTx-Arm mit jeweils einem Patienten (0,9 %). Bei jeweils zwei Patienten (0,9 %) im Cemiplimab/CTx-Arm wurden „Alanin-Aminotransferase erhöht“ in der SOC „Untersuchungen“ und „Anämie“ in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ als Grund des Therapieabbruchs angegeben. Im Placebo/CTx-Arm führte kein UE der einzelnen SOC bei mehr als einem Patienten (0,9 %) zum Therapieabbruch (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|--|----------------|--|--------------------------------------|---------------------|
| n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^b |
| Immunvermittelte UE ≥ Grad 3 | | | | | |
| 4/217 (1,8) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 1,39 [0,15; 12,70] | 0,7717 |
| Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2 | | | | | |
| 4/217 (1,8) | NE [NE; NE] | 1/109 (0,9) | NE [NE; NE] | 2,03 [0,23; 18,16] | 0,5266 |
| Allergische Reaktionen ≥ Grad 2 | | | | | |
| 2/217 (0,9) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NI | |
| Ein Patient wurde bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer UE-Kategorie nur einmal gezählt. | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; | | | | | |
| n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NI: Nicht interpretierbar; | | | | | |
| RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 traten insgesamt wenige UE von besonderem Interesse auf. Der Anteil lag im Cemiplimab/CTx-Arm für „Immunvermittelte UE ≥ Grad 3“ und

„Infusionsbezogene Reaktionen \geq Grad 2“ bei unter 2 % und für „Allergische Reaktionen \geq Grad 2“ bei unter 1 %. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-70).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-143, Abbildung 4-144 und Abbildung 4-145 dargestellt.

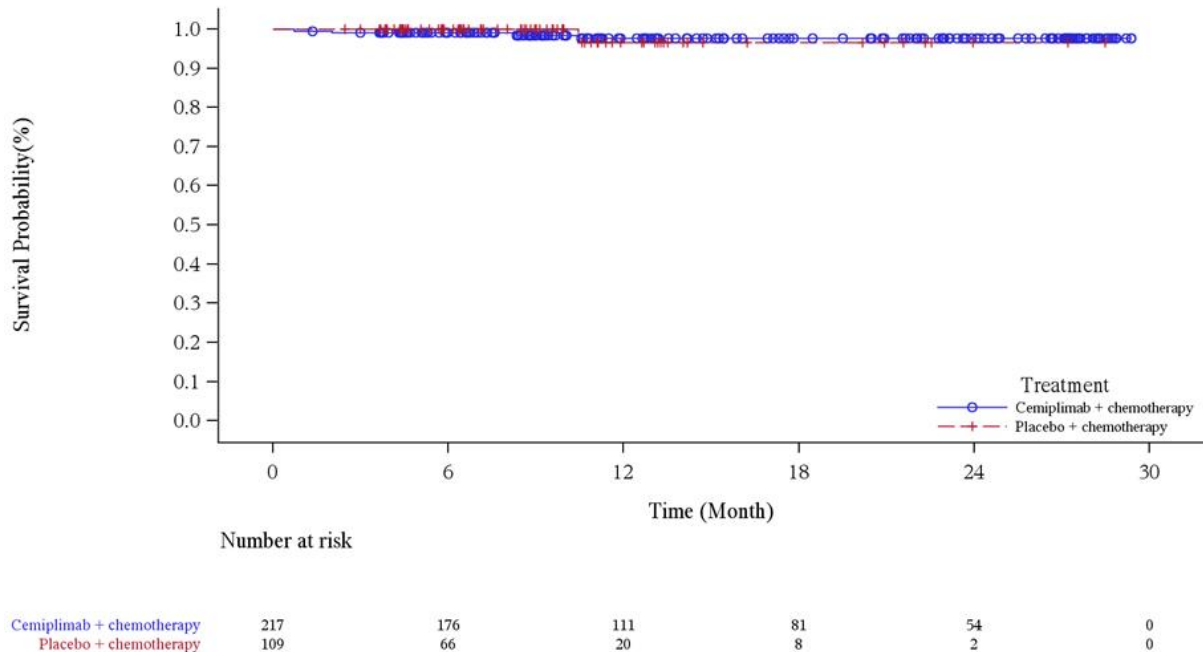


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Immunvermittelte UE \geq Grad 3“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

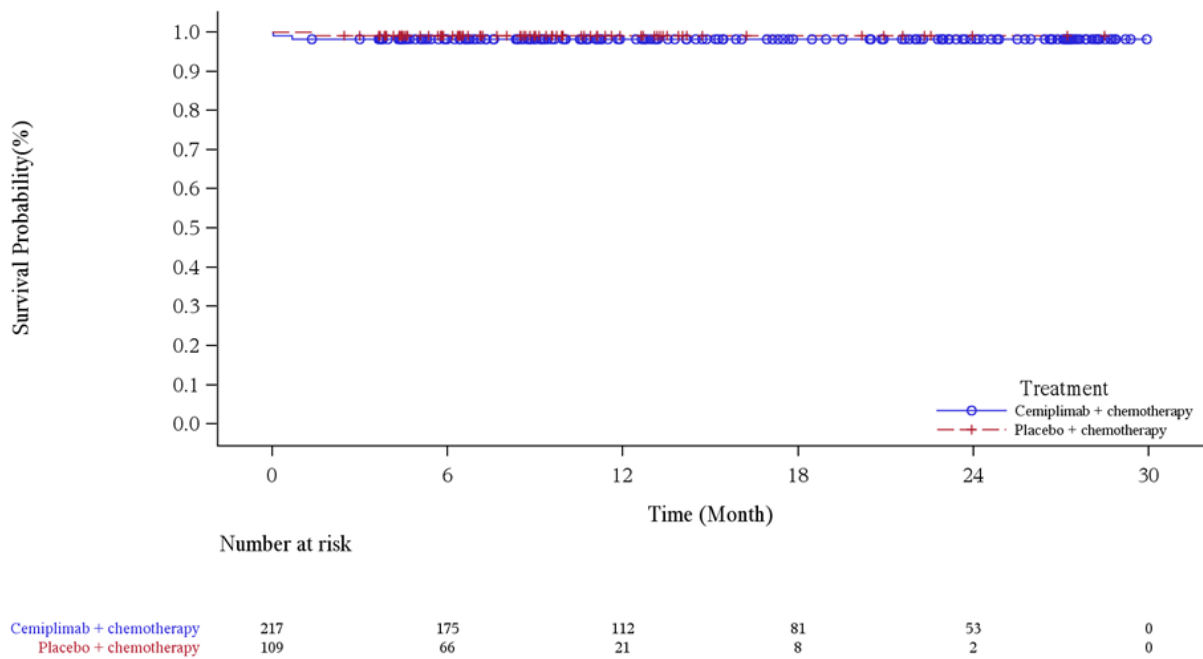


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Infusionsbezogene Reaktionen \geq Grad 2“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023a

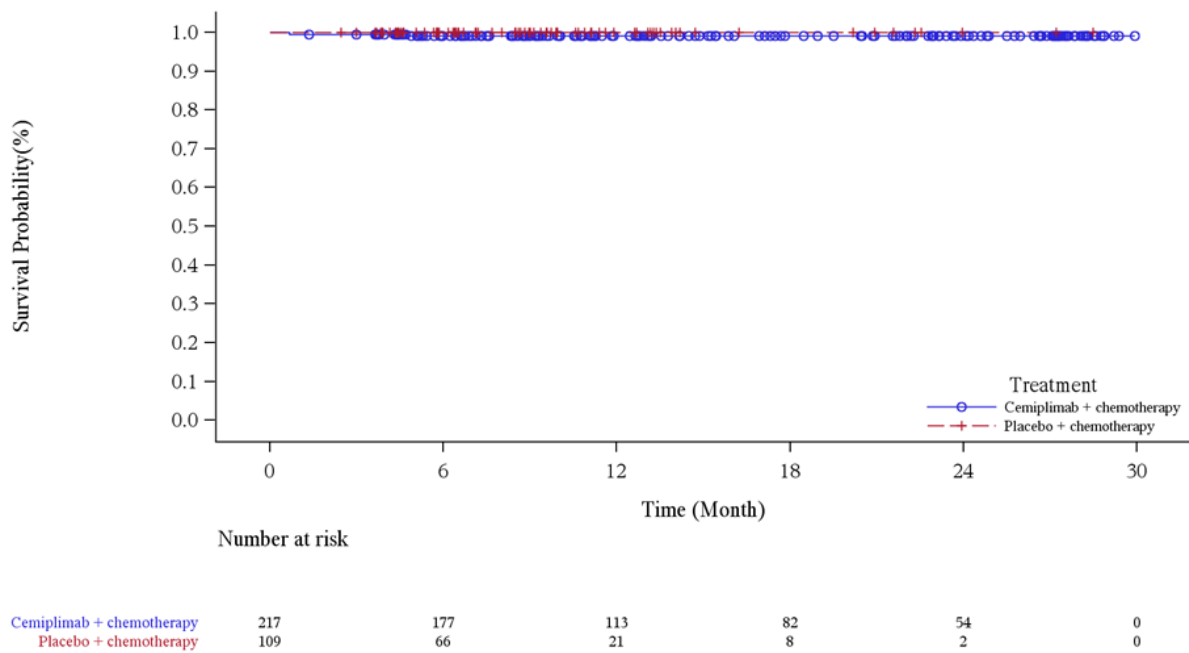


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Allergische Reaktionen \geq Grad 2“, aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;
 UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
 Quelle: Regeneron 2023a

Die nachfolgende Tabelle 4-71 stellt die Anzahl der Patienten mit UE dar, differenziert nach CTCAE-Schweregraden.

Tabelle 4-71: Anzahl der Patienten mit UE nach maximalem Schweregrad aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

| Endpunkt | CTCAE Schweregrad | Cemiplimab/CTx (N=217) n (%) | Placebo/CTx (N=109) n (%) |
|-----------|-------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| UE gesamt | 1 | 18 (8,3) | 16 (14,7) |
| | 2 | 86 (39,6) | 55 (50,5) |
| | 3 | 70 (32,3) | 17 (15,6) |
| | 4 | 21 (9,7) | 5 (4,6) |
| | 5 | 14 (6,5) | 8 (7,3) |
| SUE | 1 | 1 (0,5) | 0 (0,0) |
| | 2 | 10 (4,6) | 4 (3,7) |
| | 3 | 28 (12,9) | 10 (9,2) |
| | 4 | 15 (6,9) | 3 (2,8) |
| | 5 | 14 (6,5) | 8 (7,3) |

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: Regeneron 2023b

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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.

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2)

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmetastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|--|------------|------------|------------|------------------|---------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| Gesamtüberleben (OS) | | | | | | | | | | |
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | | | | | | | | | | |
| ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ |
| EORTC QLQ-C30^a | | | | | | | | | | |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EORTC QLQ-LC13^a | | | | | | | | | | |
| ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Nebenwirkungen - UE gesamt | | | | | | | | | | |
| ○ | ○ | n.d. | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Nebenwirkungen - SUE | | | | | | | | | | |
| ○ | ○ | n.d. | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Nebenwirkungen - schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 | | | | | | | | | | |
| ○ | ○ | n.d. | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | | | | | | | |
| ○ | ○ | n.d. | ○ | ○ | ○ | ○ | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| <p>a: Es werden die Ergebnisse aller Items dargestellt.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; n.d.: nicht durchgeführt;</p> <p>OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se;</p> <p>UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-73 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.

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

Tabelle 4-73: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|------------|------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| Gesamtüberleben (OS) | | | | | | | | | | |
| p=0,3136 | p=0,1836 | p=0,8470 | p=0,2884 | p=0,6073 | p=0,0082 | p=0,8241 | p=0,0113 | p=0,6532 | p=0,2561 | p=0,7037 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | | | | | | | | | | |
| p=0,3025 | p=0,3327 | p=0,9077 | p=0,4155 | p=0,8645 | p=0,0164 | p=0,7760 | p=0,4336 | p=0,5725 | p=0,4475 | p=0,9714 |
| Nebenwirkungen - UE gesamt | | | | | | | | | | |
| p=0,3063 | p=0,3282 | k.A. | p=0,6400 | p=0,2418 | p=0,5271 | p=0,2898 | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Nebenwirkungen - SUE | | | | | | | | | | |
| p=0,2440 | p=0,6225 | k.A. | p=0,6745 | p=0,5085 | p=0,4092 | p=0,3676 | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Nebenwirkungen -schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3 | | | | | | | | | | |
| p=0,0632 | p=0,1959 | k.A. | p=0,8301 | p=0,8001 | p=0,2488 | p=0,2039 | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten | | | | | | | | | | |
| p=0,1258 | p=0,8058 | k.A. | p=0,7820 | p=0,8287 | p=0,9999 | p=0,9903 | k.A. | k.A. | k.A. | k.A. |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-74: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|-----------------|------------|-----------------|------------------|----------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | | |
| p=0,6357 | p=0,7027 | p=0,8986 | p=0,1509 | p=0,0696 | p=0,3330 | p=0,9801 | p=0,4779 | p=0,9601 | p=0,7212 | p=0,9266 |
| EORTC QLQ-C30 – Schmerz | | | | | | | | | | |
| p=0,1508 | p=0,9329 | p=0,9282 | p=0,6947 | p=0,3242 | p=0,8396 | p=0,8943 | p=0,6301 | p=0,8222 | p=0,9390 | p=0,9269 |
| EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | | |
| NE | p=0,4757 | p=0,6278 | p=0,2768 | p=0,8145 | p=0,9790 | p=0,6278 | p=0,9996 | NE | p=0,8198 | p=0,9915 |
| EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,1068 | p=0,0121 | p=0,6020 | p=0,0132 | p=0,3616 | p=0,9165 | p=0,6583 | p=0,3001 | p=0,6434 | p=0,1154 | p=0,3167 |
| EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit | | | | | | | | | | |
| p=0,0161 | p=0,7692 | p=0,7778 | p=0,2223 | p=0,3567 | p=0,5479 | p=0,7778 | p=0,0702 | p=0,6429 | p=0,8732 | p=0,5523 |
| EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust | | | | | | | | | | |
| p=0,3451 | p=0,5188 | p=0,2653 | p=0,6835 | p=0,3194 | p=0,2104 | p=0,3195 | NE | p=0,8382 | p=0,7315 | p=0,4229 |
| EORTC QLQ-C30 – Obstipation | | | | | | | | | | |
| p=0,4416 | p=0,3576 | p=0,9500 | p=0,6247 | p=0,4072 | p=0,4209 | p=0,9500 | p=0,9872 | p=0,3668 | p=0,8055 | p=0,7110 |
| EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe | | | | | | | | | | |
| p=0,1262 | p=0,0637 | p=0,4794 | p=0,9923 | p=0,0477 | p=0,8838 | p=0,4794 | p=0,8262 | NE | p=0,3247 | p=0,7326 |
| EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme | | | | | | | | | | |
| p=0,8119 | p=0,3731 | p=0,5177 | p=0,9116 | p=0,7919 | p=0,6936 | p=0,5177 | p=0,5040 | p=0,5879 | p=0,4960 | p=0,8051 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|------------|------------------|----------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-LC13 – Husten | | | | | | | | | | |
| p=0,0093 | p=0,3292 | p=0,6375 | p=0,7194 | p=0,8130 | p=0,7674 | p=0,5368 | p=0,7239 | p=0,1890 | p=0,8957 | p=0,6301 |
| EORTC QLQ-LC13 – Hämoptoe | | | | | | | | | | |
| p=0,3390 | NE | NE | p=0,4071 | p=0,6307 | p=0,4559 | NE | p=0,4108 | p=0,9257 | NE | p=0,6219 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,9327 | p=0,0517 | p=0,7136 | p=0,6093 | p=0,8369 | p=0,4683 | p=0,6591 | p=0,2758 | p=0,0762 | p=0,9783 | p=0,6827 |
| EORTC QLQ-LC13 – Mundschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,9674 | NE | p=0,9917 | p=0,9925 | p=0,9937 | p=0,9918 | p=0,9917 | NE | p=0,5757 | p=0,2664 | p=0,9957 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie | | | | | | | | | | |
| p=0,9469 | p=0,8365 | p=0,8686 | p=0,5840 | p=0,2566 | p=0,4679 | p=0,8686 | p=0,9104 | NE | p=0,4377 | p=0,2890 |
| EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie | | | | | | | | | | |
| p=0,9526 | p=0,1053 | p=0,4455 | p=0,4128 | p=0,8340 | p=0,2502 | p=0,4455 | p=0,1793 | p=0,3598 | p=0,3551 | p=0,5788 |
| EORTC QLQ-LC13 – Alopezie | | | | | | | | | | |
| NE | NE | NE | p=0,4117 | p=0,2121 | p=0,8834 | NE | p=0,5988 | p=0,4174 | NE | p=0,2398 |
| EORTC QLQ-LC13 – Brustschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,6741 | p=0,9004 | p=0,5305 | p=0,2506 | p=0,8948 | p=0,6452 | p=0,4065 | p=0,3558 | p=0,5103 | p=0,9732 | p=0,5902 |
| EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | | |
| p=0,2695 | p=0,2382 | p=0,5516 | p=0,0678 | p=0,9132 | p=0,3987 | p=0,5516 | p=0,5545 | p=0,9446 | p=0,2186 | p=0,5280 |
| EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,0755 | p=0,4346 | p=0,6566 | p=0,5012 | p=0,1779 | p=0,3706 | p=0,6566 | p=0,8804 | p=0,3188 | p=0,5477 | p=0,7780 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|--|-----------------|------------|-----------------|------------------|----------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,8008 | p=0,0035 | p=0,3950 | p=0,0072 | p=0,7321 | p=0,0672 | p=0,5152 | p=0,3548 | p=0,5369 | p=0,9690 | p=0,0686 |
| EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| p=0,9310 | p=0,4474 | p=0,5540 | p=0,1672 | p=0,0715 | p=0,7155 | p=0,4058 | p=0,4436 | p=0,4358 | p=0,5366 | p=0,2561 |
| EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,8037 | p=0,0463 | p=0,3885 | p=0,2790 | p=0,2570 | p=0,4104 | p=0,3244 | p=0,3289 | p=0,9737 | p=0,4953 | p=0,8888 |
| EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,4927 | p=0,1737 | p=0,1924 | p=0,1031 | p=0,6527 | p=0,4209 | p=0,1924 | p=0,5116 | p=0,9575 | p=0,0942 | p=0,1525 |
| EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,5528 | p=0,2493 | p=0,7311 | p=0,6447 | p=0,1235 | p=0,6255 | p=0,8741 | NE | p=0,6963 | p=0,7540 | p=0,2688 |
| EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | | |
| p=0,4225 | p=0,7205 | p=0,3426 | p=0,5277 | p=0,3100 | p=0,0721 | p=0,3922 | p=0,9872 | p=0,9376 | p=0,8969 | p=0,8505 |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1 | | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-75: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|-----------------|------------|------------|------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | | |
| p=0,6220 | p=0,3754 | p=0,4348 | p=0,3168 | p=0,5968 | p=0,0414 | p=0,5114 | p=0,8153 | p=0,8718 | p=0,9921 | p=0,4562 |
| EORTC QLQ-C30 – Schmerz | | | | | | | | | | |
| p=0,2252 | p=0,9354 | p=0,4195 | p=0,2081 | p=0,1986 | p=0,7970 | p=0,5317 | p=0,9185 | p=0,7890 | p=0,5741 | p=0,8666 |
| EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | | |
| p=0,8320 | p=0,2603 | p=0,4465 | p=0,2484 | p=0,6939 | p=0,3065 | p=0,4805 | p=0,1706 | p=0,9238 | p=0,5904 | p=0,7375 |
| EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,2993 | p=0,0381 | p=0,5643 | p=0,7942 | p=0,7821 | p=0,2378 | p=0,5934 | p=0,2138 | p=0,0484 | p=0,0805 | p=0,9197 |
| EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit | | | | | | | | | | |
| p=0,7605 | p=0,9817 | p=0,7862 | p=0,6479 | p=0,0722 | p=0,9061 | p=0,6952 | p=0,2475 | p=0,4276 | p=0,2157 | p=0,4428 |
| EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust | | | | | | | | | | |
| p=0,2055 | p=0,6419 | p=0,1412 | p=0,7469 | p=0,0596 | p=0,9461 | p=0,1273 | p=0,1718 | p=0,2477 | p=0,7248 | p=0,9071 |
| EORTC QLQ-C30 – Obstipation | | | | | | | | | | |
| p=0,2261 | p=0,0140 | p=0,5539 | p=0,8906 | p=0,5093 | p=0,3071 | p=0,5843 | p=0,5879 | p=0,5542 | p=0,9546 | p=0,6673 |
| EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe | | | | | | | | | | |
| p=0,4551 | p=0,1986 | p=0,8922 | p=0,1790 | p=0,5189 | p=0,2062 | p=0,9733 | p=0,4317 | p=0,5875 | p=0,0451 | p=0,7706 |
| EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme | | | | | | | | | | |
| p=0,7488 | p=0,7256 | p=0,3290 | p=0,9942 | p=0,6688 | p=0,8878 | p=0,3317 | p=0,2242 | p=0,3143 | p=0,5140 | p=0,8503 |
| EORTC QLQ-LC13 – Husten | | | | | | | | | | |
| p=0,3542 | p=0,4419 | p=0,6914 | p=0,8309 | p=0,4832 | p=0,9788 | p=0,9649 | p=0,8400 | p=0,2715 | p=0,9637 | p=0,1530 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|------------|------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|--------------|
| EORTC QLQ-LC13 – Hämoptoe | | | | | | | | | | |
| p=0,9196 | p=0,3322 | p=0,9905 | p=0,6889 | p=0,7690 | p=0,4965 | p=0,9246 | p=0,3458 | p=0,1187 | p=0,5088 | p=0,6009 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,1803 | p=0,0626 | p=0,2898 | p=0,4621 | p=0,8851 | p=0,0340 | p=0,2878 | p=0,9220 | p=0,3136 | p=0,0249 | p=0,8479 |
| EORTC QLQ-LC13 – Mundschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,7825 | p=0,3808 | p=0,6764 | p=0,5421 | p=0,6218 | p=0,2005 | p=0,7822 | p=0,5650 | p=0,3228 | p=0,0118 | p=0,2072 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie | | | | | | | | | | |
| p=0,5293 | p=0,3050 | p=0,8285 | p=0,1544 | p=0,3514 | p=0,7225 | p=0,9803 | p=0,7922 | p=0,1695 | p=0,5878 | p=0,5975 |
| EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie | | | | | | | | | | |
| p=0,9791 | p=0,3124 | p=0,5089 | p=0,7543 | p=0,0696 | p=0,1451 | p=0,4233 | p=0,9870 | p=0,9197 | p=0,1763 | p=0,7904 |
| EORTC QLQ-LC13 – Alopezie | | | | | | | | | | |
| p=0,9689 | p=0,5878 | p=0,8470 | p=0,9166 | p=0,0257 | p=0,0117 | p=0,7766 | p=0,3423 | p=0,8170 | p=0,8732 | p=0,7919 |
| EORTC QLQ-LC13 – Brustschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,7734 | p=0,7732 | p=0,6909 | p=0,1812 | p=0,4762 | p=0,3551 | p=0,5135 | p=0,3363 | p=0,9931 | p=0,5279 | p=0,3414 |
| EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | | |
| p=0,7851 | p=0,1472 | p=0,2468 | p=0,9774 | p=0,2370 | p=0,5684 | p=0,2911 | p=0,1428 | p=0,5748 | p=0,3183 | p=0,0859 |
| EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,4404 | p=0,4097 | p=0,2199 | p=0,6486 | p=0,6464 | p=0,9655 | p=0,2606 | p=0,0117 | p=0,6922 | p=0,8854 | p=0,8184 |
| EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,2898 | p=0,2527 | p=0,9785 | p=0,8157 | p=0,6071 | p=1707 | p=0,9786 | p=0,6609 | p=0,5277 | p=0,3911 | p=0,9897 |
| EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| p=0,7651 | p=0,7264 | p=0,3250 | p=0,5545 | p=0,6323 | p=0,2545 | p=0,2774 | p=0,6938 | p=0,6854 | p=0,6747 | p=0,6044 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|------------|------------------|----------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,0625 | p=0,9131 | p=0,4539 | p=0,4027 | p=0,2826 | p=0,5146 | p=0,5317 | p=0,5043 | p=0,5366 | p=0,9075 | p=0,1559 |
| EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,4114 | p=0,2269 | p=0,7811 | p=0,9077 | p=0,4852 | p=0,2979 | p=0,7338 | p=0,7003 | p=0,1129 | p=0,7686 | p=0,9677 |
| EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,3557 | p=0,6778 | p=0,2358 | p=0,5507 | p=0,6251 | p=0,4122 | p=0,2630 | p=0,1439 | p=0,6829 | p=0,2803 | p=0,4138 |
| EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | | |
| p=0,0960 | p=0,2659 | p=0,9642 | p=0,9190 | p=0,5625 | p=0,7579 | p=0,8386 | p=0,4695 | p=0,9185 | p=0,6784 | p=0,4561 |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; PD-L1: Programmed cell death ligand 1 Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-76: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|------------|------------------|----------|---------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | | |
| p=0,6388 | p=0,7235 | p=0,4890 | p=0,0778 | p=0,3766 | p=0,6186 | p=0,4286 | p=0,9838 | p=0,9825 | p=0,8497 | p=0,3341 |
| EORTC QLQ-C30 – Schmerz | | | | | | | | | | |
| p=0,7590 | p=0,3837 | p=0,7163 | p=0,1729 | p=0,8470 | p=0,3902 | p=0,6454 | p=0,5037 | p=0,7932 | p=0,9363 | p=0,6130 |
| EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | | |
| NE | p=0,8718 | p=0,6754 | p=0,3950 | p=0,6818 | p=0,9913 | p=0,6754 | p=0,4266 | NE | p=0,8750 | p=0,5052 |
| EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,2214 | p=0,4024 | p=0,9812 | p=0,3133 | p=0,6838 | p=0,3271 | p=0,9814 | p=0,7746 | p=0,4965 | p=0,9268 | p=0,9267 |
| EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit | | | | | | | | | | |
| p=0,0210 | p=0,8530 | p=0,6565 | p=0,7345 | p=0,9430 | p=0,4016 | p=0,6565 | p=0,9851 | p=0,7488 | p=0,9962 | p=0,6662 |
| EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust | | | | | | | | | | |
| p=0,6781 | p=0,7462 | p=0,5005 | p=0,0859 | p=0,3739 | p=0,8213 | p=0,6378 | NE | p=0,8426 | p=0,2594 | p=0,2793 |
| EORTC QLQ-C30 – Obstipation | | | | | | | | | | |
| p=0,0195 | p=0,2410 | p=0,5374 | p=0,8196 | p=0,4354 | p=0,5202 | p=0,5374 | p=0,9884 | p=0,6067 | p=0,2889 | p=0,9178 |
| EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe | | | | | | | | | | |
| p=0,2589 | p=0,9914 | p=0,9913 | p=0,7633 | p=0,5887 | p=0,1549 | p=0,9913 | p=0,8897 | NE | p=0,9913 | p=0,8878 |
| EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme | | | | | | | | | | |
| p=0,8395 | p=0,3114 | p=0,9274 | p=0,4535 | p=0,7207 | p=0,8707 | p=0,9274 | p=0,7828 | p=0,6883 | p=0,5936 | p=0,4793 |
| EORTC QLQ-LC13 – Husten | | | | | | | | | | |
| p=0,0143 | p=0,3477 | p=0,6404 | p=0,1986 | p=0,6463 | p=0,3245 | p=0,5886 | p=0,8652 | p=0,9612 | p=0,2747 | p=0,1513 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmetastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-LC13 – Hämoptoe | | | | | | | | | | |
| p=0,6450 | NE | NE | p=0,7038 | p=0,6184 | p=0,4913 | NE | p=0,2799 | p=0,7811 | NE | p=0,7971 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,5640 | p=0,0873 | p=0,4876 | p=0,9667 | p=0,7819 | p=0,2119 | p=0,4572 | p=0,9797 | p=0,7946 | p=0,6713 | p=0,9969 |
| EORTC QLQ-LC13 – Mundschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,9940 | NE | p=0,9957 | p=0,9961 | p=0,9961 | p=0,9998 | p=0,9957 | NE | p=0,9958 | p=0,9958 | p=1,0000 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie | | | | | | | | | | |
| p=0,1446 | p=0,7674 | p=0,2750 | p=0,8741 | p=0,7739 | p=0,9936 | p=0,2750 | p=0,5387 | NE | p=0,2659 | p=0,9072 |
| EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie | | | | | | | | | | |
| p=0,3484 | p=0,2977 | p=0,9913 | p=0,1747 | p=0,9913 | p=0,6980 | p=0,9913 | p=0,9902 | p=0,9887 | p=0,3923 | p=0,5197 |
| EORTC QLQ-LC13 – Alopezie | | | | | | | | | | |
| NE | NE | NE | p=0,9947 | p=0,9943 | p=0,9955 | NE | p=0,9942 | p=0,9938 | NE | p=0,9935 |
| EORTC QLQ-LC13 – Brustschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,9792 | p=0,4273 | p=0,1708 | p=0,1431 | p=0,6822 | p=0,6725 | p=0,1452 | p=0,6237 | p=0,9043 | p=0,3941 | p=0,4414 |
| EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | | |
| p=0,5807 | p=0,5177 | p=0,2099 | p=0,1089 | p=0,2464 | p=0,1107 | p=0,2099 | p=0,9126 | p=0,3482 | p=0,1755 | p=0,8972 |
| EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,4250 | p=0,8201 | p=0,2220 | p=0,6916 | p=0,1865 | p=0,6844 | p=0,2220 | p=0,9863 | p=0,3356 | p=0,5835 | p=0,3227 |
| EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,1183 | p=0,9770 | p=0,1430 | p=0,3407 | p=0,0879 | p=0,0690 | p=0,2218 | p=0,9851 | p=0,2844 | p=0,5801 | p=0,6993 |
| EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| p=0,5529 | p=0,7120 | p=0,8631 | p=0,0166 | p=0,2014 | p=0,8509 | p=0,8559 | p=0,9842 | p=0,8527 | p=0,7472 | p=0,7598 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmetastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|--|------------|------------|------------|------------------|----------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,5273 | p=0,3029 | p=0,4608 | p=0,2500 | p=0,4830 | p=0,9843 | p=0,5252 | p=0,9844 | p=0,8164 | p=0,4864 | p=0,2185 |
| EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,2148 | p=0,1748 | p=0,9037 | p=0,9748 | p=0,8482 | p=0,9849 | p=0,9037 | p=0,7540 | p=0,5279 | p=0,9853 | p=0,7309 |
| EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,3586 | p=0,6799 | p=0,5782 | p=0,5993 | p=0,2960 | p=0,8688 | p=0,5173 | NE | p=0,4097 | p=0,7121 | p=0,3357 |
| EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | | |
| p=0,1365 | p=0,4768 | p=0,3041 | p=0,4594 | p=0,2885 | p=0,5612 | p=0,2554 | p=0,9858 | p=0,7075 | p=0,2496 | p=0,7120 |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1 | | | | | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-77: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2, und Subgruppenmerkmale

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmetastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|-----------------|
| EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue | | | | | | | | | | |
| p=0,3359 | p=0,0731 | p=0,1816 | p=0,0987 | p=0,3967 | p=0,3467 | p=0,2354 | p=0,6386 | p=0,7573 | p=0,9934 | p=0,0347 |
| EORTC QLQ-C30 – Schmerz | | | | | | | | | | |
| p=0,2497 | p=0,9642 | p=0,4824 | p=0,4260 | p=0,4793 | p=0,9679 | p=0,6696 | p=0,2132 | p=0,1959 | p=0,8306 | p=0,9008 |
| EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen | | | | | | | | | | |
| p=0,7214 | p=0,4371 | p=0,1422 | p=0,6470 | p=0,5151 | p=0,5724 | p=0,3387 | p=0,9877 | p=0,9925 | p=0,8602 | p=0,4092 |
| EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,3672 | p=0,7818 | p=0,4609 | p=0,1048 | p=0,3541 | p=0,0708 | p=0,5455 | p=0,3574 | p=0,1846 | p=0,5406 | p=0,1956 |
| EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit | | | | | | | | | | |
| p=0,6829 | p=0,6495 | p=0,9429 | p=0,0264 | p=0,7932 | p=0,7442 | p=0,7680 | p=0,9818 | p=0,8409 | p=0,6402 | p=0,3891 |
| EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust | | | | | | | | | | |
| p=0,2042 | p=0,1618 | p=0,3101 | p=0,9075 | p=0,7438 | p=0,2374 | p=0,3364 | p=0,1661 | p=0,3736 | p=0,9917 | p=0,9159 |
| EORTC QLQ-C30 – Obstipation | | | | | | | | | | |
| p=0,6357 | p=0,2788 | p=0,7756 | p=0,8468 | p=0,7551 | p=0,2604 | p=0,8751 | p=0,9898 | p=0,8295 | p=0,4496 | p=0,7578 |
| EORTC QLQ-C30 – Diarrhoe | | | | | | | | | | |
| p=0,9123 | p=0,6354 | p=0,9921 | p=0,1410 | p=0,9662 | p=0,9926 | p=0,9925 | p=0,8312 | p=0,9913 | p=0,9904 | p=0,3713 |
| EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme | | | | | | | | | | |
| p=0,5644 | p=0,3132 | p=0,9859 | p=0,7029 | p=0,7710 | p=0,9878 | p=0,9859 | p=0,7354 | p=0,9011 | p=0,4242 | p=0,8588 |
| EORTC QLQ-LC13 – Husten | | | | | | | | | | |
| p=0,7030 | p=0,2852 | p=0,9888 | p=0,9532 | p=0,7425 | p=0,8235 | p=0,9890 | p=0,8937 | p=0,9208 | p=0,8205 | p=0,2989 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| EORTC QLQ-LC13 – Hämoptoe | | | | | | | | | | |
| p=0,8822 | p=0,8005 | p=0,3038 | p=0,6127 | p=0,7137 | p=0,9925 | p=0,3373 | p=0,9921 | p=0,9905 | p=0,5774 | p=1,0000 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe | | | | | | | | | | |
| p=0,4914 | p=0,9122 | p=0,9784 | p=0,2102 | p=0,9979 | p=0,0692 | p=0,9785 | p=0,8622 | p=0,6319 | p=0,5541 | p=0,4070 |
| EORTC QLQ-LC13 – Mundschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,4805 | p=0,4277 | p=0,9754 | p=0,1535 | p=0,7594 | p=0,9879 | p=0,7439 | p=0,7059 | p=0,9999 | p=0,0252 | p=0,3931 |
| EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie | | | | | | | | | | |
| p=0,2760 | p=0,4282 | p=0,7200 | p=0,2033 | p=0,2063 | p=0,9613 | p=0,5486 | p=0,2436 | p=0,7578 | p=0,9418 | p=0,3078 |
| EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie | | | | | | | | | | |
| p=0,4258 | p=0,3852 | p=0,8176 | p=0,8556 | p=0,3574 | p=0,3195 | p=0,6813 | p=0,4316 | p=0,8187 | p=0,0348 | p=0,8896 |
| EORTC QLQ-LC13 – Alopezie | | | | | | | | | | |
| p=0,6926 | p=0,4477 | p=0,3008 | p=0,0084 | p=0,7657 | p=0,0073 | p=0,3379 | p=0,9822 | p=0,4702 | p=0,3662 | p=0,0116 |
| EORTC QLQ-LC13 – Brustschmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,5732 | p=0,2023 | p=0,9887 | p=0,6360 | p=0,6802 | p=0,8017 | p=0,9888 | p=0,7503 | p=0,8817 | p=0,2316 | p=0,9780 |
| EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm / Schulter | | | | | | | | | | |
| p=0,6304 | p=0,4862 | p=0,9874 | p=0,5353 | p=0,9419 | p=0,7563 | p=0,9877 | p=0,2812 | p=0,2930 | p=0,1670 | p=0,4565 |
| EORTC QLQ-LC13 – Andere Schmerzen | | | | | | | | | | |
| p=0,1122 | p=0,6474 | p=0,9843 | p=0,7164 | p=0,4814 | p=0,4174 | p=0,9845 | p=0,0262 | p=0,1810 | p=0,8182 | p=0,9747 |
| EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,6615 | p=0,9486 | p=0,9782 | p=0,9801 | p=0,7795 | p=0,4561 | p=0,9784 | p=0,0285 | p=0,4615 | p=0,6543 | p=0,8230 |
| EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion | | | | | | | | | | |
| p=0,7675 | p=0,6704 | p=0,5693 | p=0,7581 | p=0,9812 | p=0,8302 | p=0,4213 | p=0,6622 | p=0,6362 | p=0,0998 | p=0,6807 |

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

| Altersgruppe | Geschlecht | Abstammung | Histologie | PD-L1-Expression | ECOG-PS | Geografische Region | Hirnmetastasen zu Baseline | Tumorstadium zu Screening | Raucherstatus | Wahl der CTx |
|---|------------|------------|------------|------------------|----------|---------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|--------------|
| EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,4485 | p=0,8599 | p=0,9855 | p=0,2579 | p=0,0749 | p=0,5588 | p=0,9858 | p=0,9869 | p=0,4485 | p=0,6854 | p=0,2887 |
| EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,8789 | p=0,2020 | p=0,4853 | p=0,1850 | p=0,8620 | p=0,4750 | p=0,4332 | p=0,8404 | p=0,2084 | p=0,5967 | p=0,6085 |
| EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion | | | | | | | | | | |
| p=0,1973 | p=0,6831 | p=0,5037 | p=0,9871 | p=0,9199 | p=0,6881 | p=0,5396 | p=0,7666 | p=0,3930 | p=0,6062 | p=0,5373 |
| EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | | | | | | | | | |
| p=0,1712 | p=0,2133 | p=0,9513 | p=0,9742 | p=0,6591 | p=0,9966 | p=0,9836 | p=0,1715 | p=0,2565 | p=0,9495 | p=0,5566 |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; PD-L1: Programmed cell death ligand 1 Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | | | | | |

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.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert je Endpunkt dargestellt. Eine endpunktübergreifende Effektmodifikation konnte nicht festgestellt werden.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – RCT

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113; Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|----------------------------|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 114/217 (52,5) | 23,5 [20,9; 27,2] | 77/110 (70,0) | 12,1 [10,1; 15,7] | 0,52 [0,39; 0,70] < 0,0001 | Nicht zutreffend |
| ECOG-PS^e | | | | | | |
| 0 | 8/38 (21,1) | NE [NE; NE] | 11/15 (73,3) | 12,1 [7,4; 17,9] | 0,14 [0,05; 0,35] < 0,0001 | 0,0082 |
| 1 | 105/178 (59,0) | 21,4 [15,9; 24,2] | 65/94 (69,1) | 12,6 [9,3; 16,4] | 0,62 [0,45; 0,84] 0,0025 | |

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Hirnmetastasen zu Baseline | | | | | | |
| Ja | 4/15 (26,7) | NE [12,0; NE] | 6/6 (100,0) | 8,1 [0,1; 15,7] | 0,11 [0,03; 0,42] 0,0012 | 0,0113 |
| Nein | 110/202 (54,5) | 23,2 [19,4; 25,4] | 71/104 (68,3) | 12,6 [10,3; 17,0] | 0,57 [0,42; 0,76] 0,0002 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. e: Zwei Patienten mit fehlendem ECOG-PS zu Baseline (in jedem Studienarm einer) wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt OS statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „ECOG-PS“ (p=0,0082) und „Hirnmetastasen zu Baseline“ (p=0,0113). Für das subgruppenbildende Merkmal „ECOG-PS“ sind die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „0“ und „1“ gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Für das subgruppenbildende Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind die Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ebenfalls gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Tabelle 4-78). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zu den Subgruppen „ECOG-PS“ und „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind in Abbildung 4-146, Abbildung 4-147, Abbildung 4-148 und Abbildung 4-149 dargestellt.

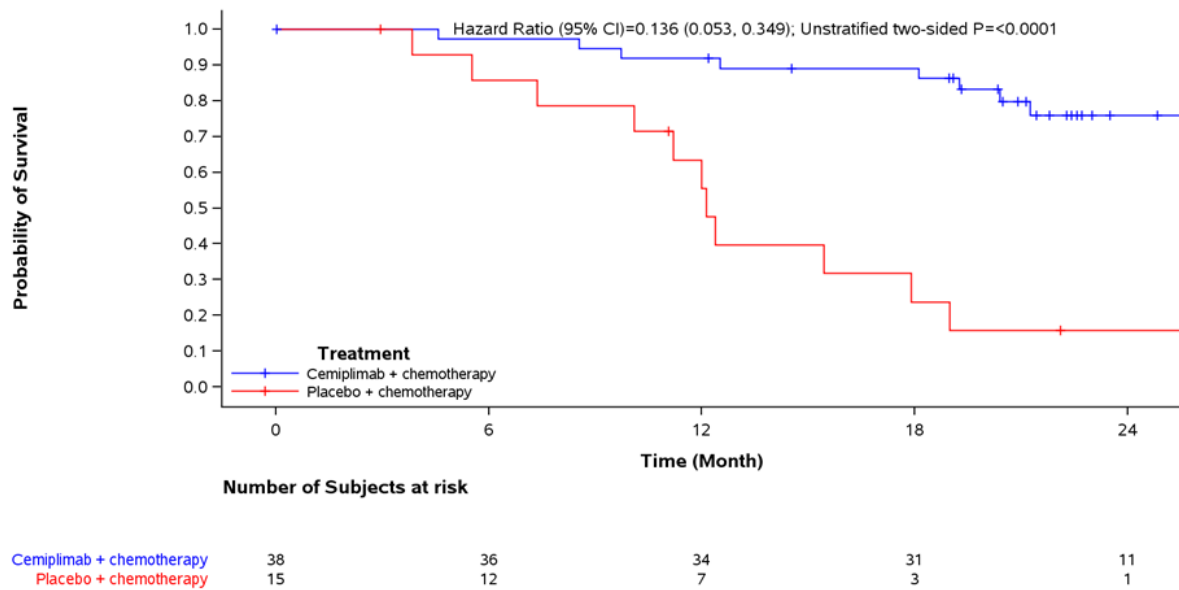


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

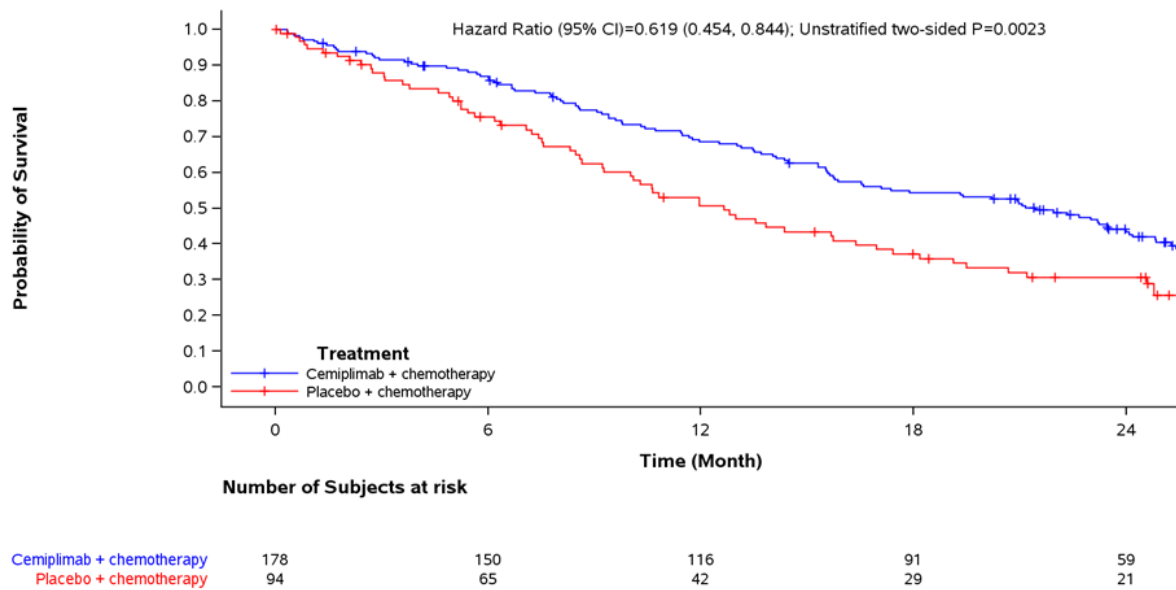


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

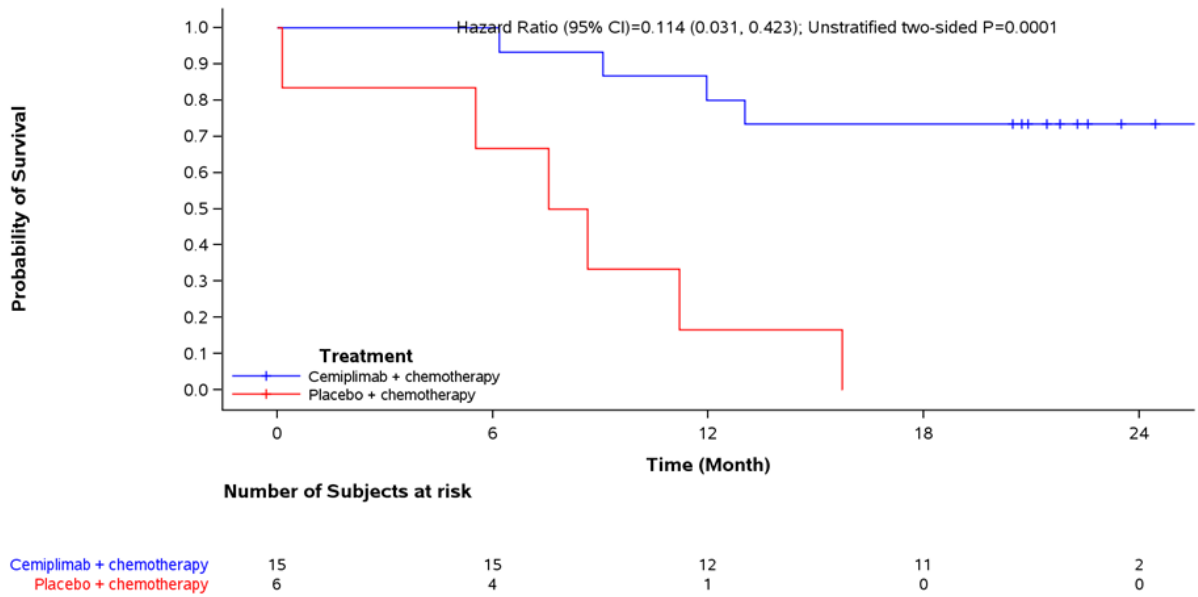


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

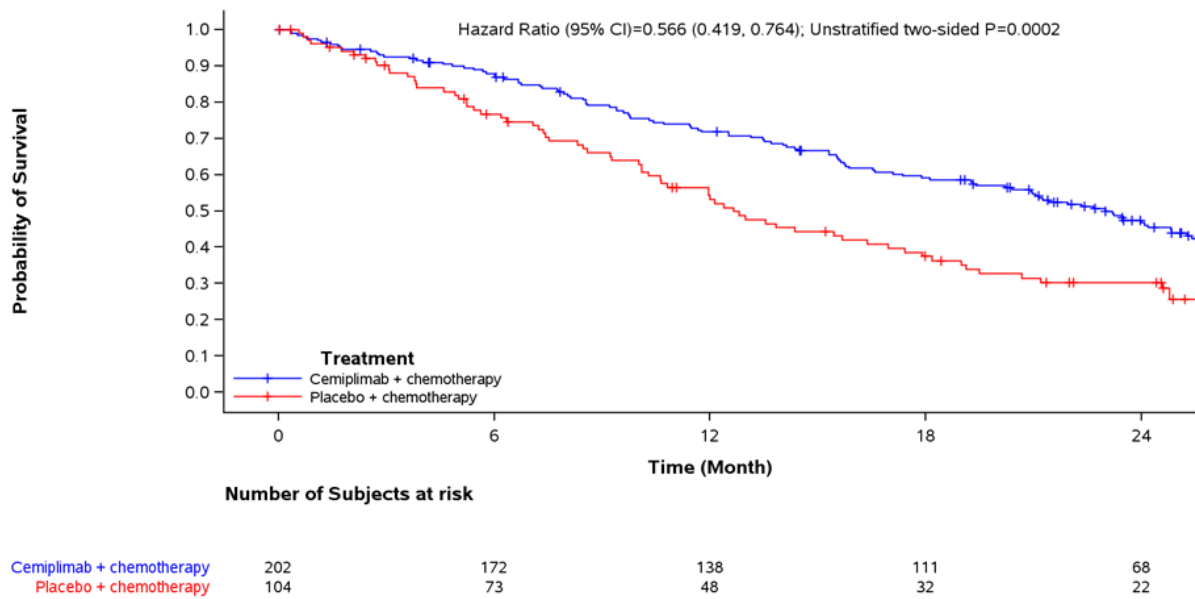


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS – RCT

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-16113; Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 157/217 (72,4) | 8,3 [6,7; 10,8] | 94/110 (85,5) | 5,5 [4,3; 6,2] | 0,47 [0,36; 0,61] < 0,0001 | Nicht zutreffend |
| ECOG-PS^e | | | | | | |
| 0 | 19/38 (50,0) | 20,7 [10,7; NE] | 13/15 (86,7) | 6,2 [4,3; 6,3] | 0,14 [0,06; 0,33] < 0,0001 | 0,0164 |
| 1 | 137/178 (77,0) | 7,7 [6,3; 10,3] | 80/94 (85,1) | 5,5 [4,2; 6,2] | 0,56 [0,42; 0,74] < 0,0001 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. e: Zwei Patienten mit fehlendem ECOG-PS zu Baseline (in jedem Studienarm einer) wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression- free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt PFS eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ (p=0,0164). Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „0“ und „1“ sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Tabelle 4-79). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS zur Subgruppe „ECOG-PS“ sind in Abbildung 4-150 und Abbildung 4-151 dargestellt.

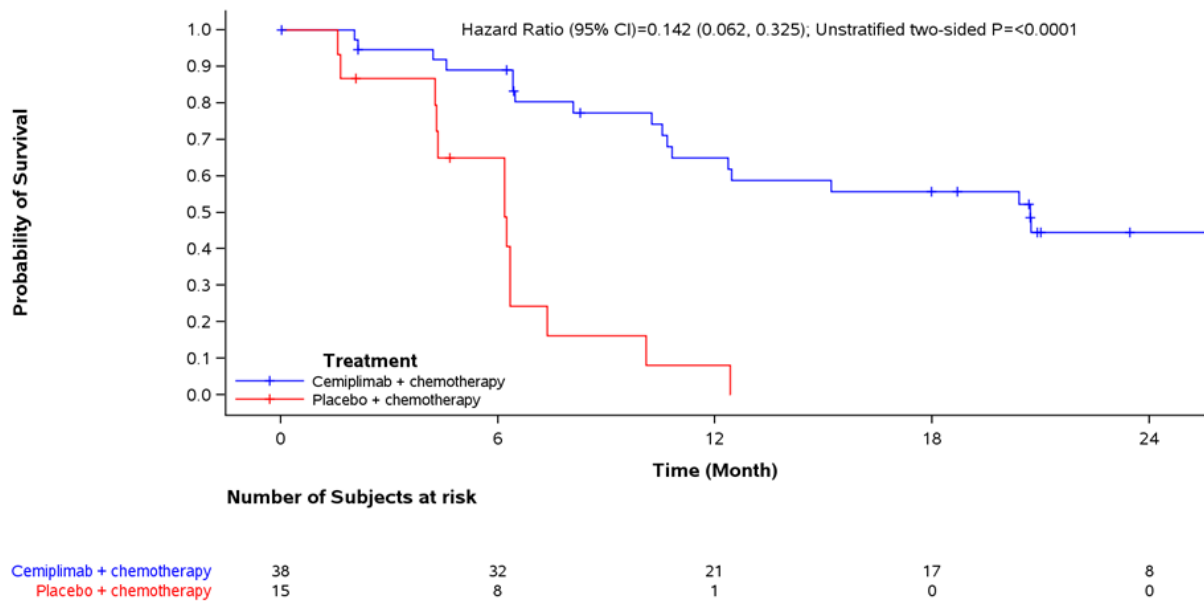


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

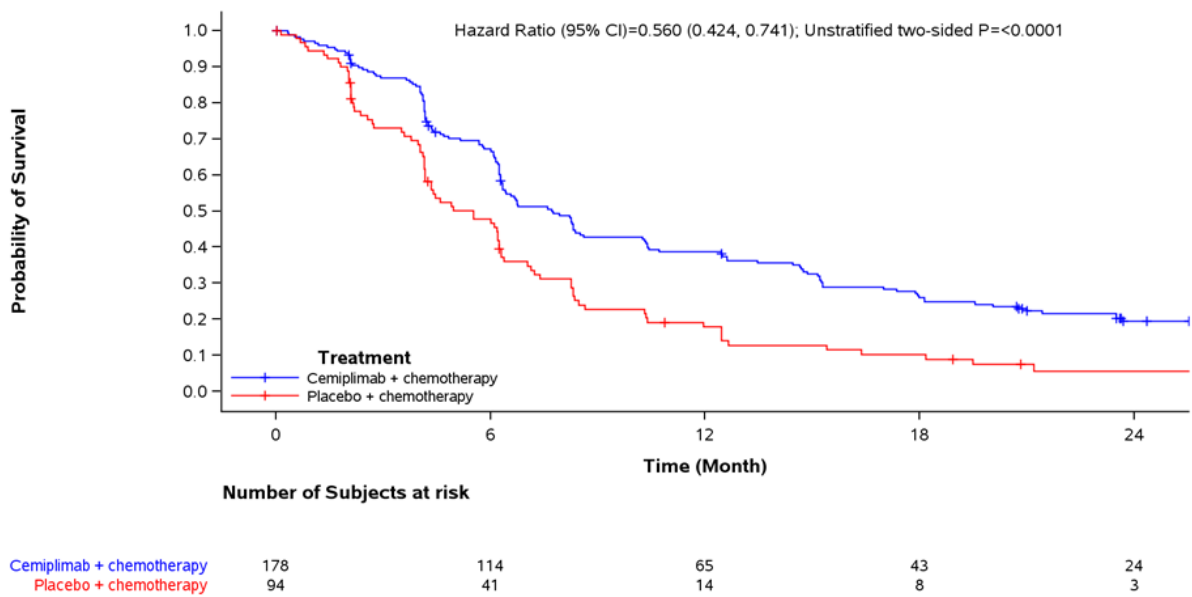


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 114/217 (52,5) | 2,2 [1,5; 2,8] | 33/110 (30,0) | 2,9 [1,5; NE] | 1,39 [0,94; 2,06] 0,0989 | Nicht zutreffend |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 92/185 (49,7) | 2,3 [1,5; 3,1] | 24/88 (27,3) | 2,1 [1,4; NE] | 1,06 [0,68; 1,68] 0,7897 | 0,0121 |
| Weiblich | 22/32 (68,8) | 0,8 [0,8; 2,2] | 9/22 (40,9) | 3,7 [1,5; NE] | 3,66 [1,62; 8,31] 0,0019 | |
| Histologie | | | | | | |
| Plattenepithel | 53/95 (55,8) | 1,5 [1,4; 2,8] | 22/51 (43,1) | 1,5 [0,8; 3,0] | 0,91 [0,55; 1,50] 0,7087 | 0,0132 |
| Nicht- Plattenepithel | 61/122 (50,0) | 2,3 [1,5; 3,1] | 11/59 (18,6) | NE [2,7; NE] | 2,47 [1,30; 4,70] 0,0057 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ ($p=0,0121$) und „Histologie“ ($p=0,0132$). Für

das subgruppenbildende Merkmal „Geschlecht“ sind die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Männlich“ und „Weiblich“ gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Für das subgruppenbildende Merkmal „Histologie“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Plattenepithel“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-80). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Geschlecht“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-152, Abbildung 4-153, Abbildung 4-154 und Abbildung 4-155 dargestellt.

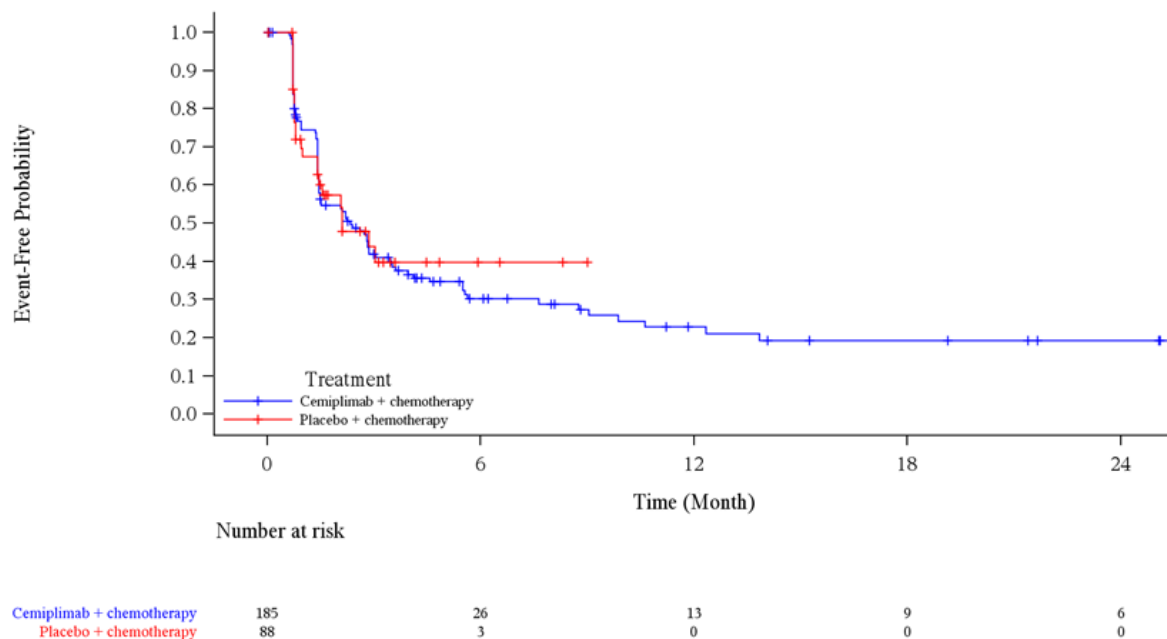


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

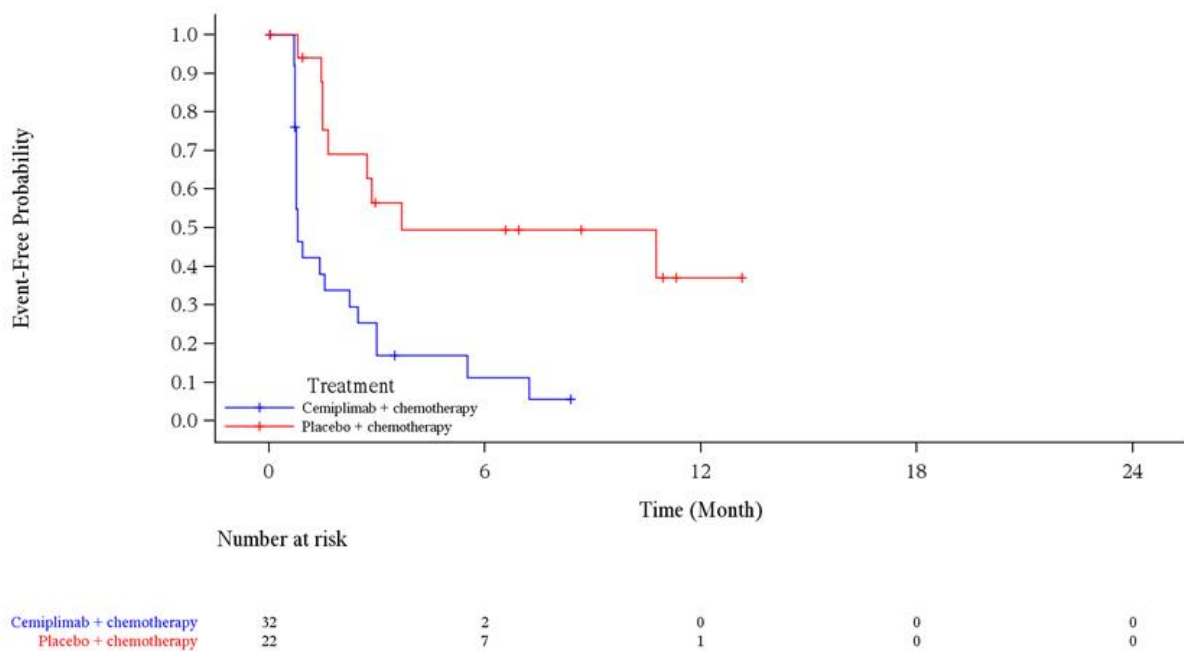


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

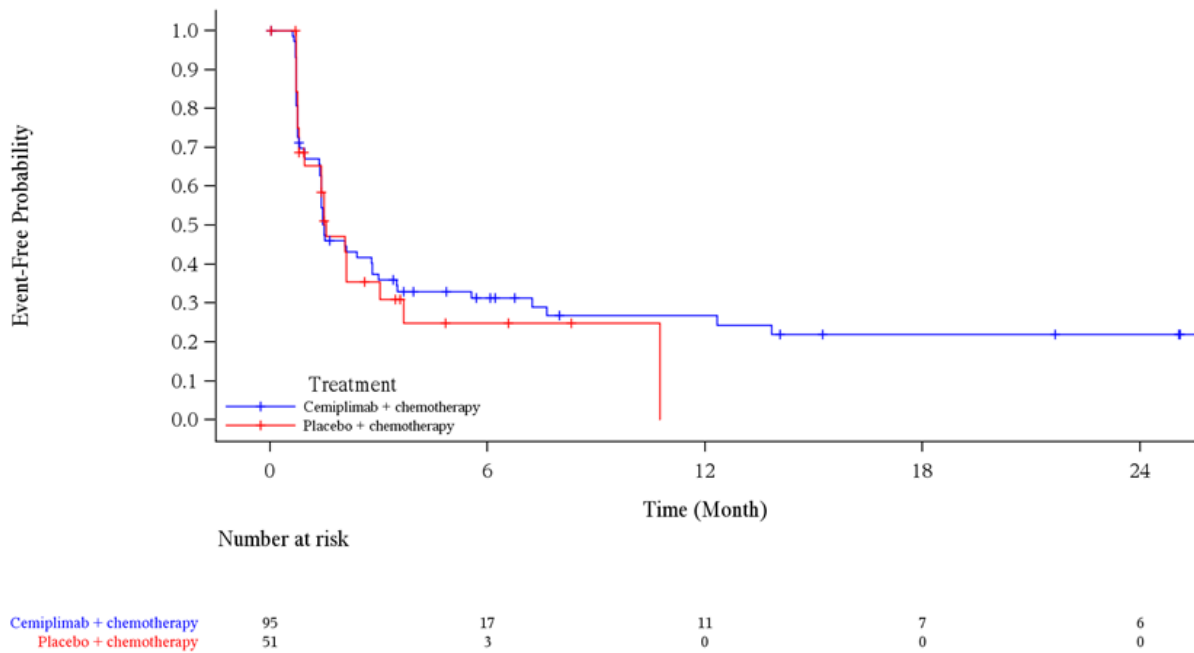


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

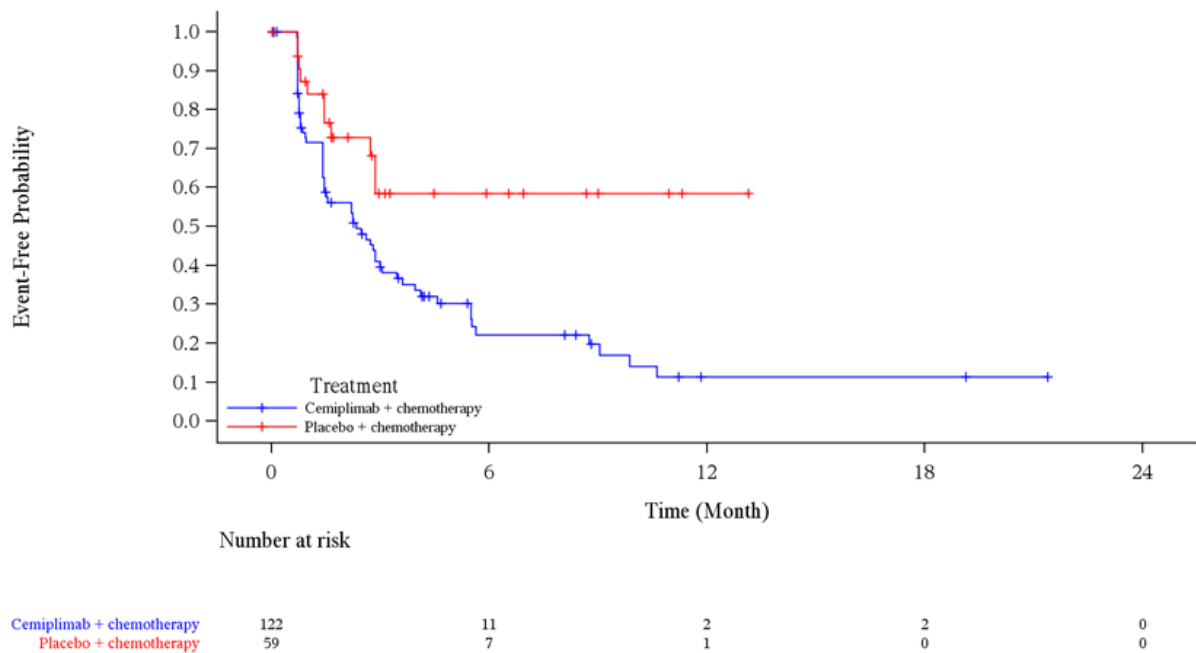


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 86/217 (39,6) | 1,6 [1,4; 2,8] | 45/110 (40,9) | 1,5 [0,8; 1,7] | 0,80 [0,55; 1,17] 0,2535 | Nicht zutreffend |
| Altersgruppe (Jahre) | | | | | | |
| < 65 | 52/129 (40,3) | 1,4 [0,8; 1,5] | 28/74 (37,8) | 1,5 [0,8; 2,9] | 1,91 [0,75; 1,89] 0,4571 | 0,0161 |
| ≥ 65 | 34/88 (38,6) | 2,8 [1,8; 3,7] | 17/36 (47,2) | 1,5 [0,7; 1,7] | 0,30 [0,16; 0,57] 0,0002 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ ($p=0,0161$). Für die Subgruppenausprägung „< 65“ zeigte sich gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „ ≥ 65 “ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-81). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-156 und Abbildung 4-157 dargestellt.

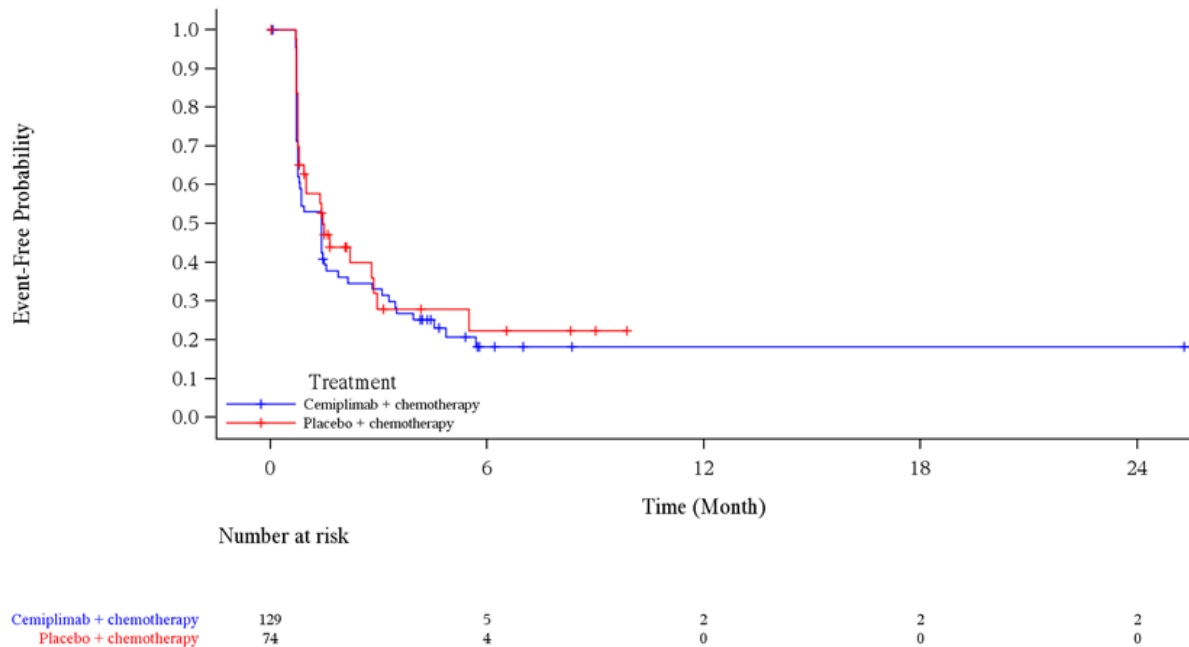


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

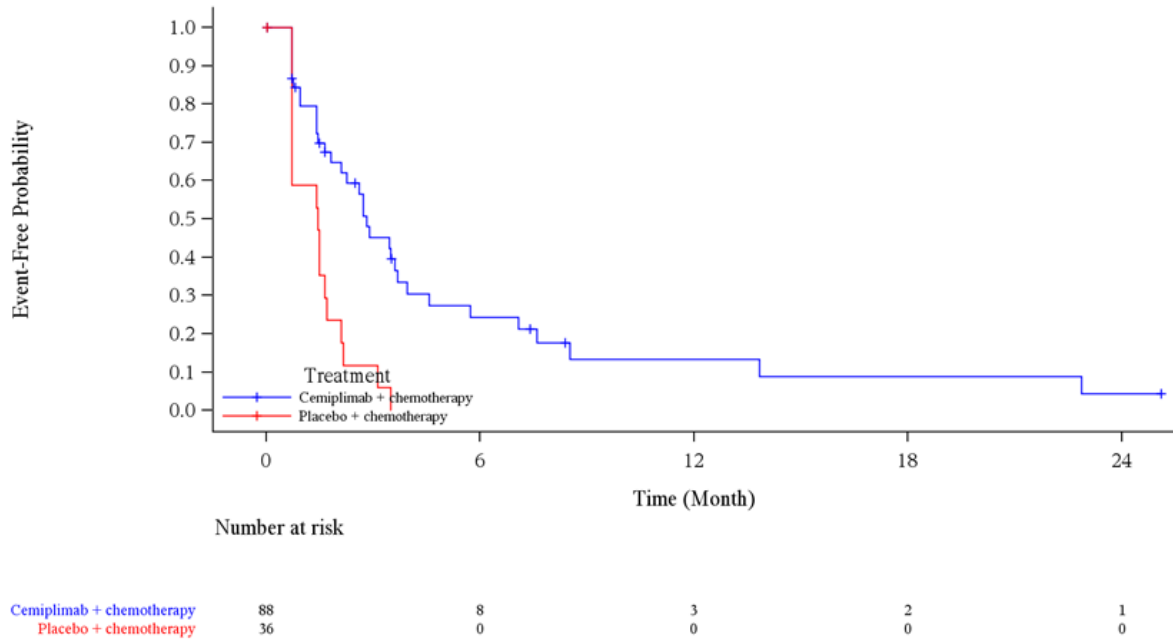


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|-----------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 28/217 (12,9) | 0,8 [0,8; 1,4] | 10/110 (9,1) | 1,4 [0,8; 2,7] | 2,38 [0,88; 6,41] 0,0874 | Nicht zutreffend |
| PD-L1-Expression (%) | | | | | | |
| 1 - 49 | 17/114 (14,9) | 1,4 [0,8; 1,9] | 5/61 (8,2) | 1,0 [0,7; 2,7] | 0,83 [0,30; 2,31] 0,7179 | 0,0477 |
| ≥ 50 | 11/103 (10,7) | 0,8 [0,7; 0,9] | 5/49 (10,2) | 1,4 [0,8; 3,0] | 4,12 [1,24; 13,64] 0,0207 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „PD-L1-Expression (%)“ ($p=0,0477$). Für das subgruppenbildende Merkmal „PD-L1-Expression (%)“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „1 - 49“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „1 - 49“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-82). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „PD-L1-Expression (%)“ sind in Abbildung 4-158 und Abbildung 4-159 dargestellt.

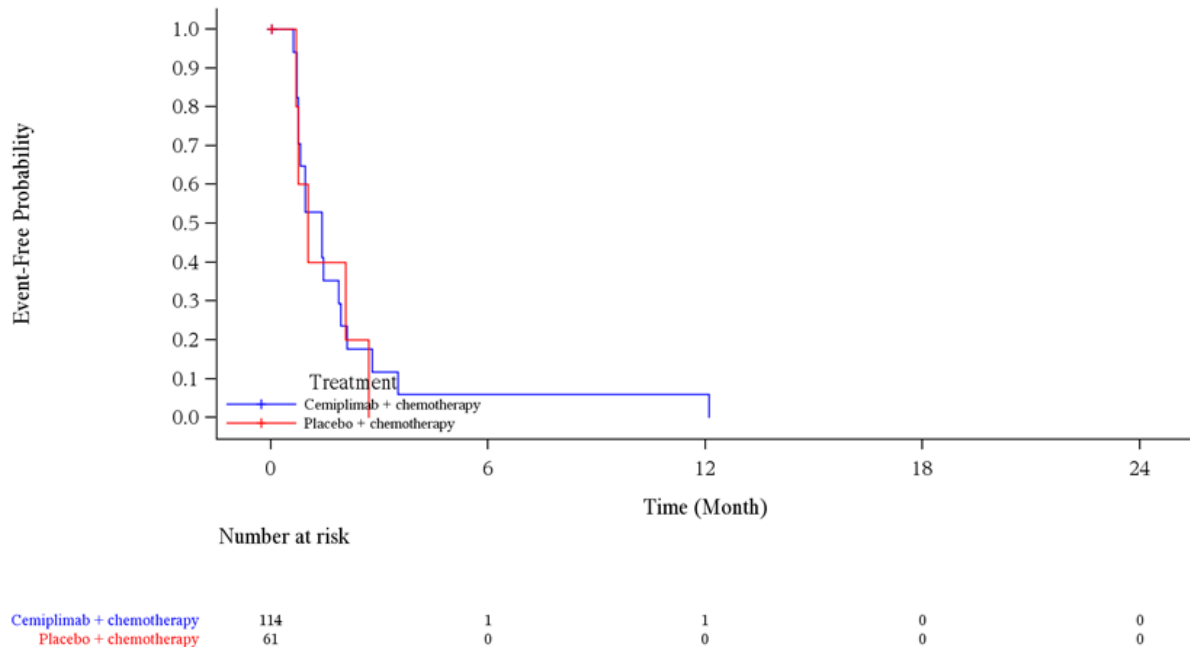


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): 1 - 49“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

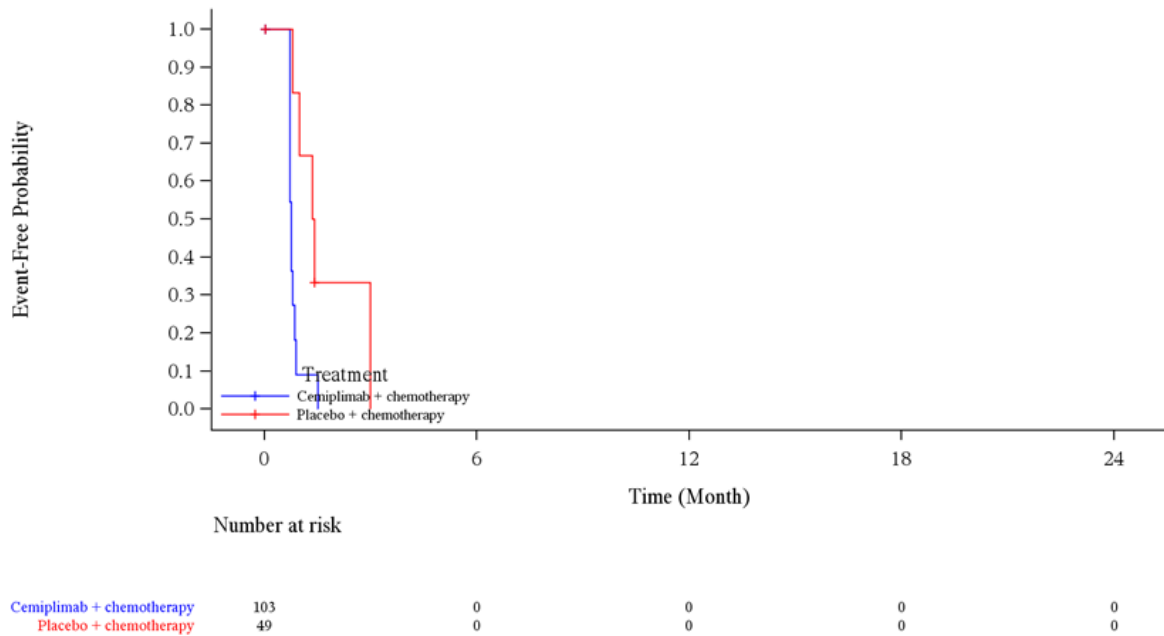


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): ≥ 50 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 147/217 (67,7) | 2,1 [1,5; 2,8] | 61/110 (55,5) | 2,8 [2,1; 6,2] | 1,14 [0,85; 1,55] 0,3818 | Nicht zutreffend |
| ECOG-PS^e | | | | | | |
| 0 | 30/38 (78,9) | 1,6 [1,4; 3,0] | 7/15 (46,7) | 8,3 [2,2; NE] | 2,59 [1,13; 5,94] 0,0248 | 0,0414 |
| 1 | 116/178 (65,2) | 2,1 [1,6; 3,4] | 53/94 (56,4) | 2,2 [1,4; 3,0] | 1,00 [0,72; 1,38] 0,9863 | |
| <p>Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. e: Zwei Patienten mit fehlendem ECOG-PS zu Baseline (in jedem Studienarm einer) wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS“ ($p=0,0414$). Für das subgruppenbildende Merkmal „ECOG-PS“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „1“ gegenüber der Gesamtpopulation ebenfalls ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „1“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-83). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „ECOG-PS“ sind in Abbildung 4-160 und Abbildung 4-161 dargestellt.

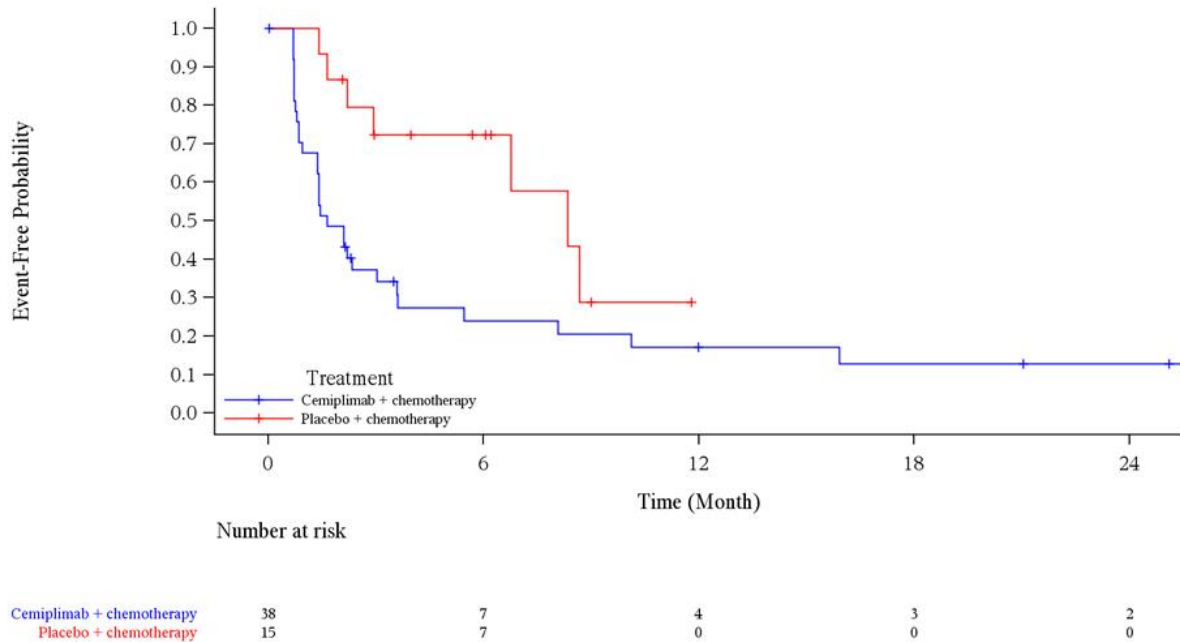


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

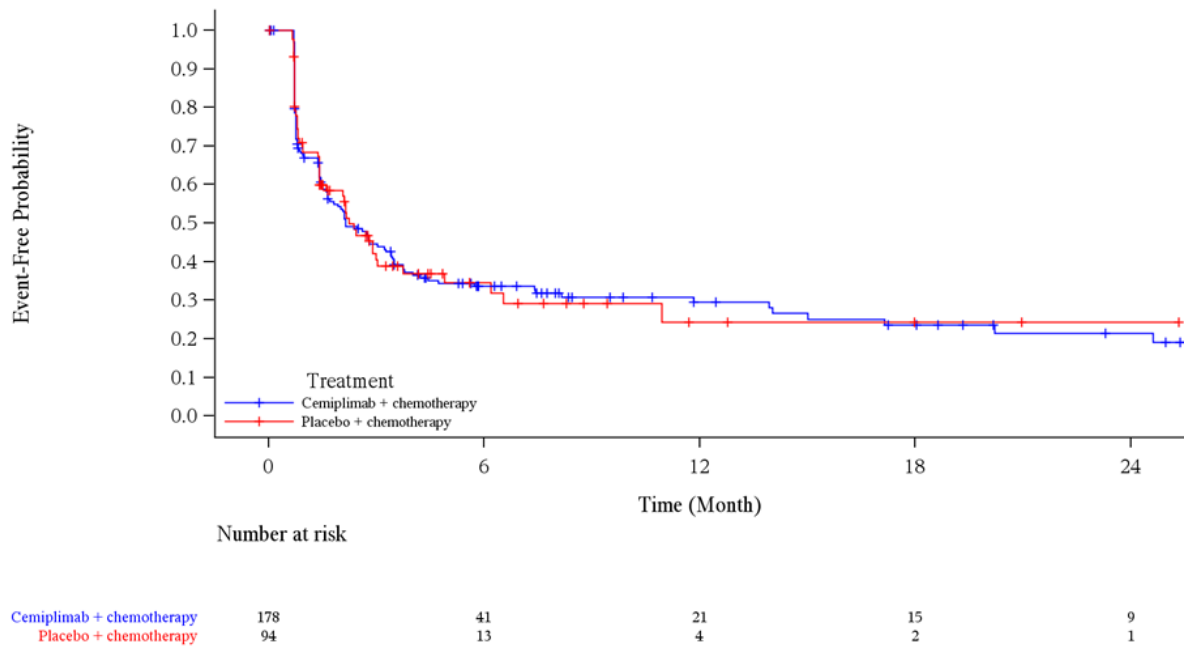


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 80/217 (36,9) | 20,0 [13,8; NE] | 34/110 (30,9) | 14,0 [8,2; NE] | 0,86 [0,57; 1,31] 0,4826 | Nicht zutreffend |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 70/185 (37,8) | 20,0 [13,9; NE] | 23/88 (26,1) | NE [8,2; NE] | 1,12 [0,69; 1,80] 0,6484 | 0,0381 |
| Weiblich | 10/32 (31,3) | 13,5 [12,0; NE] | 11/22 (50,0) | 10,9 [1,5; 14,00] | 0,32 [0,13; 0,77] 0,0114 | |
| Tumorstadium zu Screening | | | | | | |
| Lokal fortgeschritten | 15/30 (50,0) | 7,8 [3,1; NE] | 3/17 (17,6) | NE [NE; NE] | 2,96 [0,85; 10,29] 0,0882 | 0,0484 |
| Metastasiert | 65/187 (34,8) | 22,1 [13,9; NE] | 31/93 (33,3) | 10,9 [5,5; NE] | 0,69 [0,44; 1,06] 0,0925 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ ($p=0,0381$) und „Tumorstadium zu Screening“ ($p=0,0484$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Geschlecht“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Männlich“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt.

Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist nicht gleichgerichtet zu Gesamteffekt, das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein. Für das subgruppenbildende Merkmal „Tumorstadium zu Screening“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Lokal fortgeschritten“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Lokal fortgeschritten“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-84). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Geschlecht“ und „Tumorstadium zu Screening“ sind in Abbildung 4-162, Abbildung 4-163, Abbildung 4-164 und Abbildung 4-165 dargestellt.

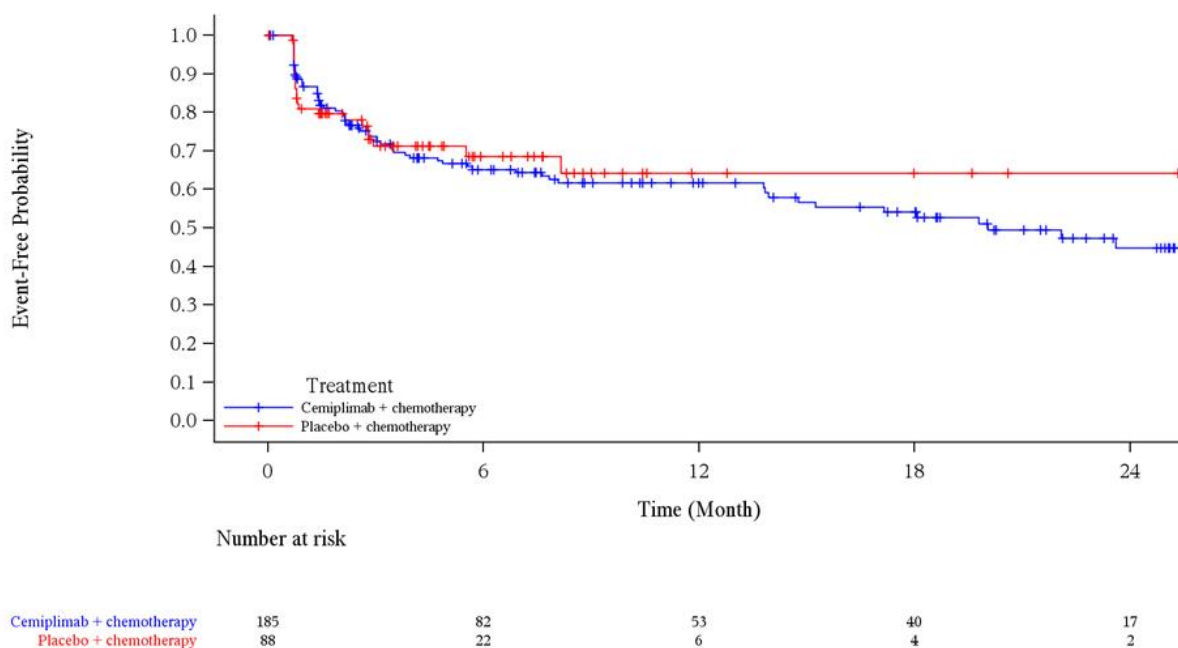


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

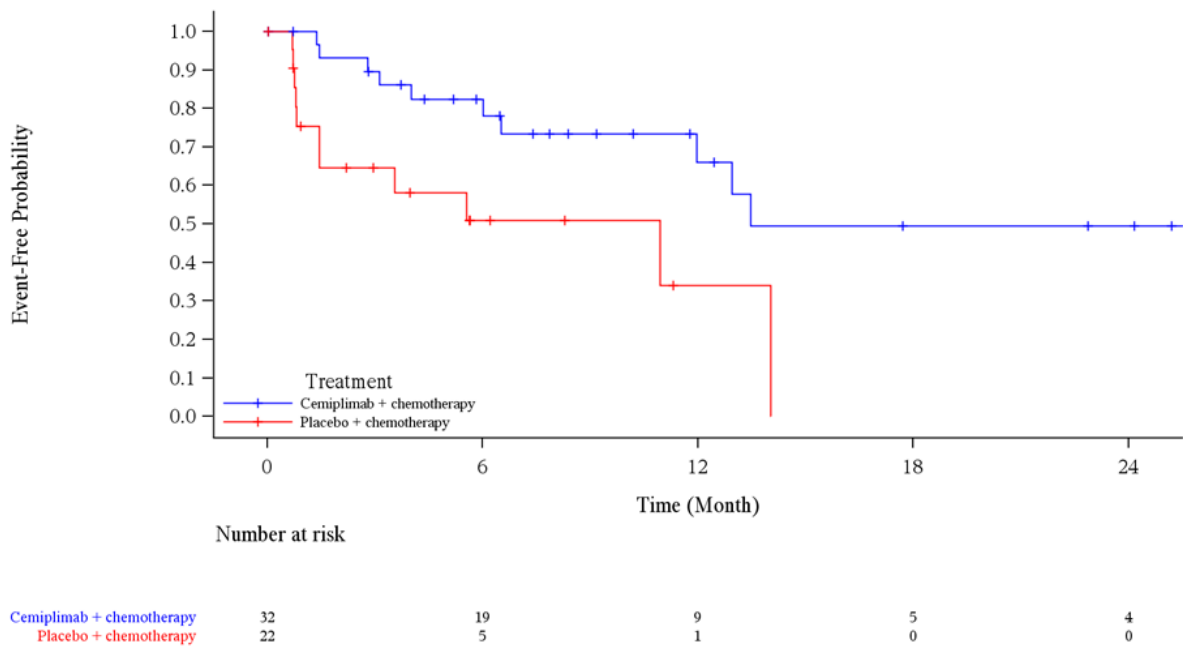


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

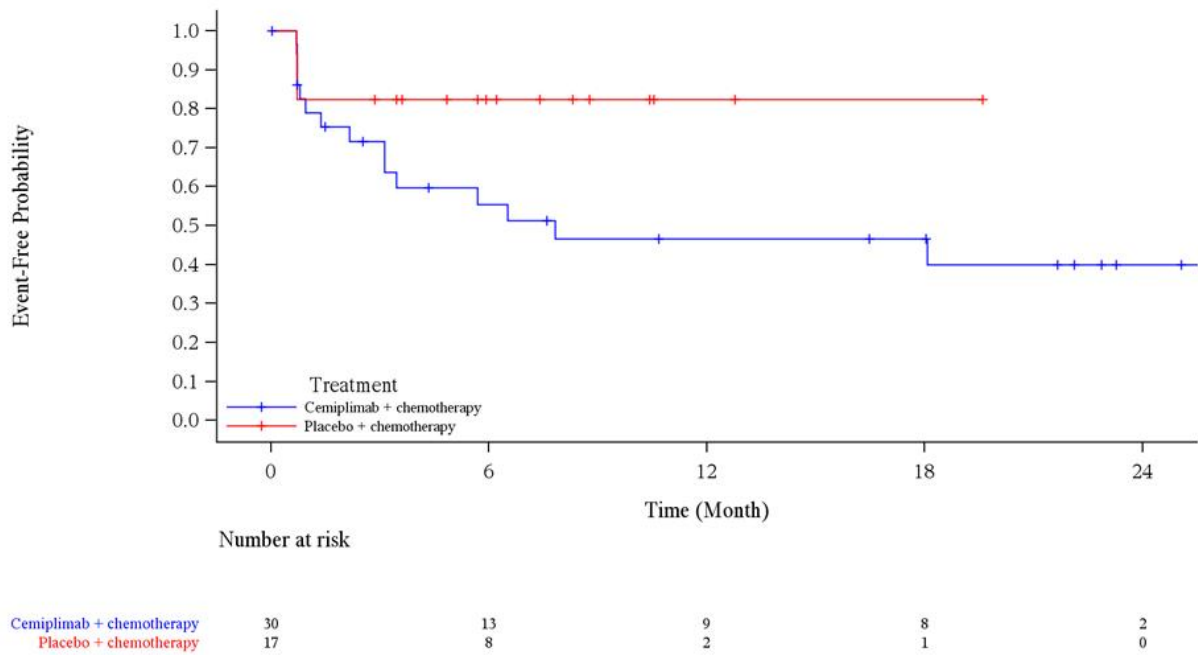


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Tumorstadium zu Screening: Lokal fortgeschritten“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

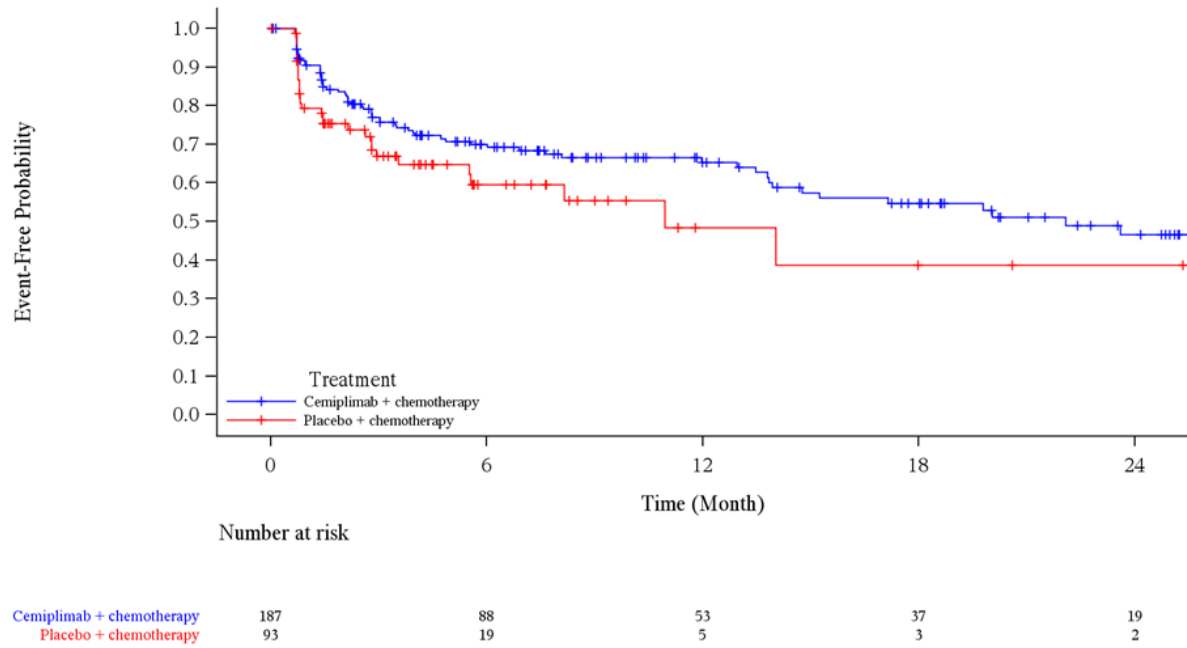


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Tumorstadium zu Screening: Metastasiert“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 112/217 (41,9) | 13,8 [7,6; NE] | 34/110 (30,9) | NE [6,1; NE] | 1,13 [0,75; 1,69] 0,5603 | Nicht zutreffend |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 78/185 (42,2) | 13,8 [7,6; NE] | 21/88 (23,9) | NE [9,9; NE] | 1,48 [0,91; 2,40] 0,1122 | 0,0140 |
| Weiblich | 13/32 (40,6) | NE [3,1; NE] | 13/22 (59,1) | 4,5 [0,8; 8,5] | 0,48 [0,22; 1,07] 0,0715 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ ($p=0,0140$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Geschlecht“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Weiblich“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiblich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-85). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-166 und Abbildung 4-167 dargestellt.

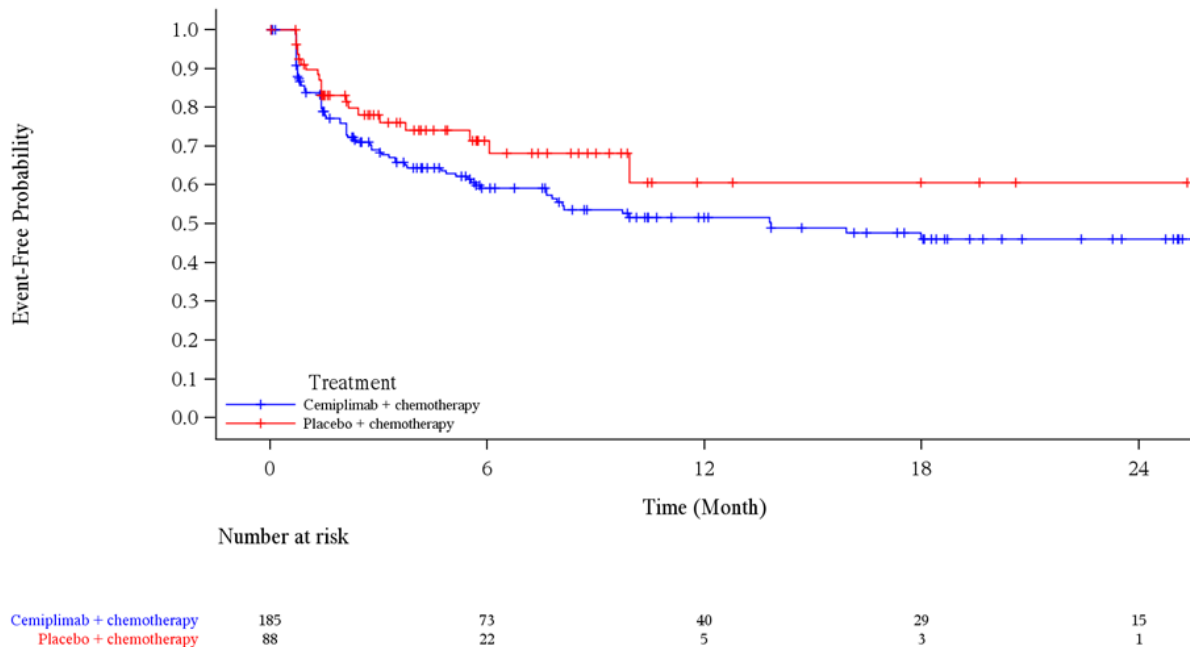


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

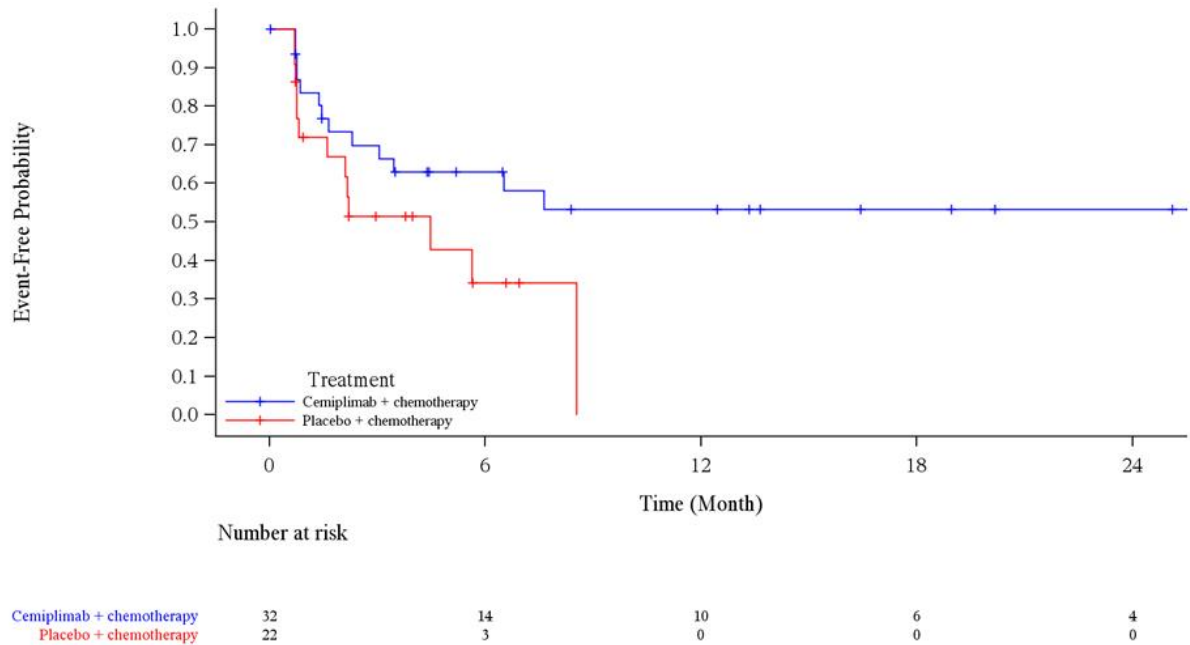


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 72/217 (33,2) | NE [18,9; NE] | 23/110 (20,9) | NE [NE; NE] | 1,38 [0,84; 2,25] 0,2015 | Nicht zutreffend |
| Raucherstatus | | | | | | |
| Aktive Raucher | 62/186 (33,3) | NE [18,9; NE] | 16/93 (17,2) | NE [NE; NE] | 1,56 [0,90; 2,72] 0,1131 | 0,0451 |
| Nichtraucher ^e | 10/31 (32,3) | NE [3,5; NE] | 7/17 (41,2) | 8,7 [2,1; 8,7] | 0,50 [0,18; 1,36] 0,1714 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren e: Einschließlich Nie-Raucher, definiert als Patienten, die in ihrem Leben weniger als 100 Zigaretten rauchten. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Raucherstatus“ ($p=0,0451$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Raucherstatus“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Nichtraucher“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nichtraucher“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-86). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Raucherstatus“ sind in Abbildung 4-168 und Abbildung 4-169 dargestellt.

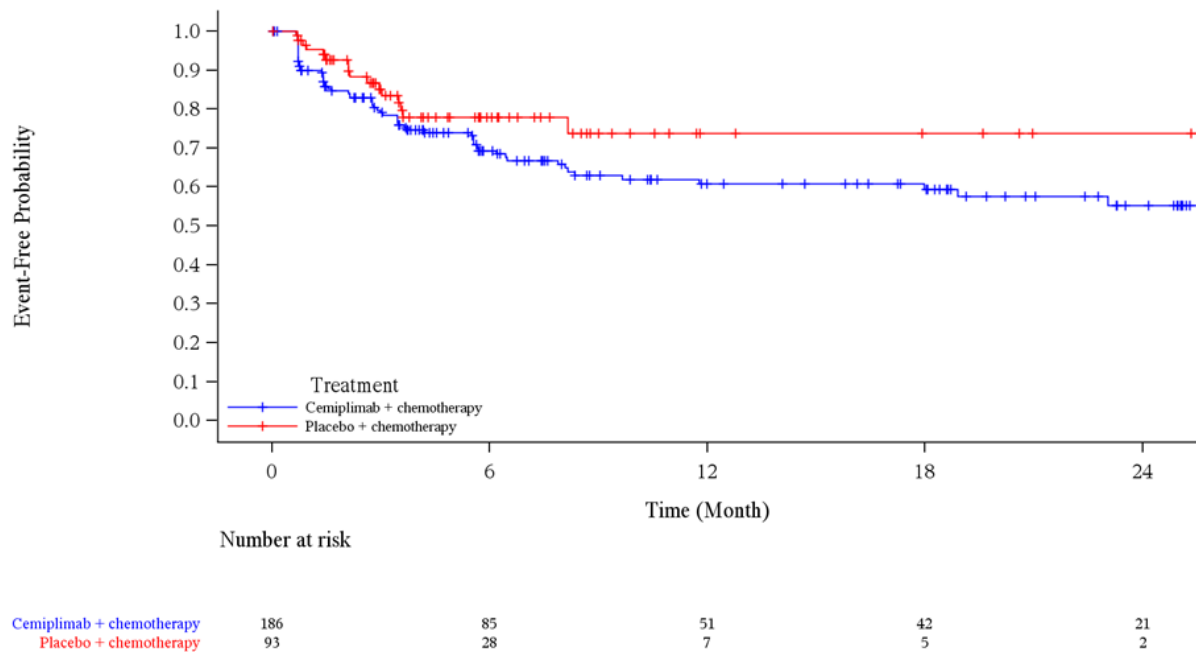


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

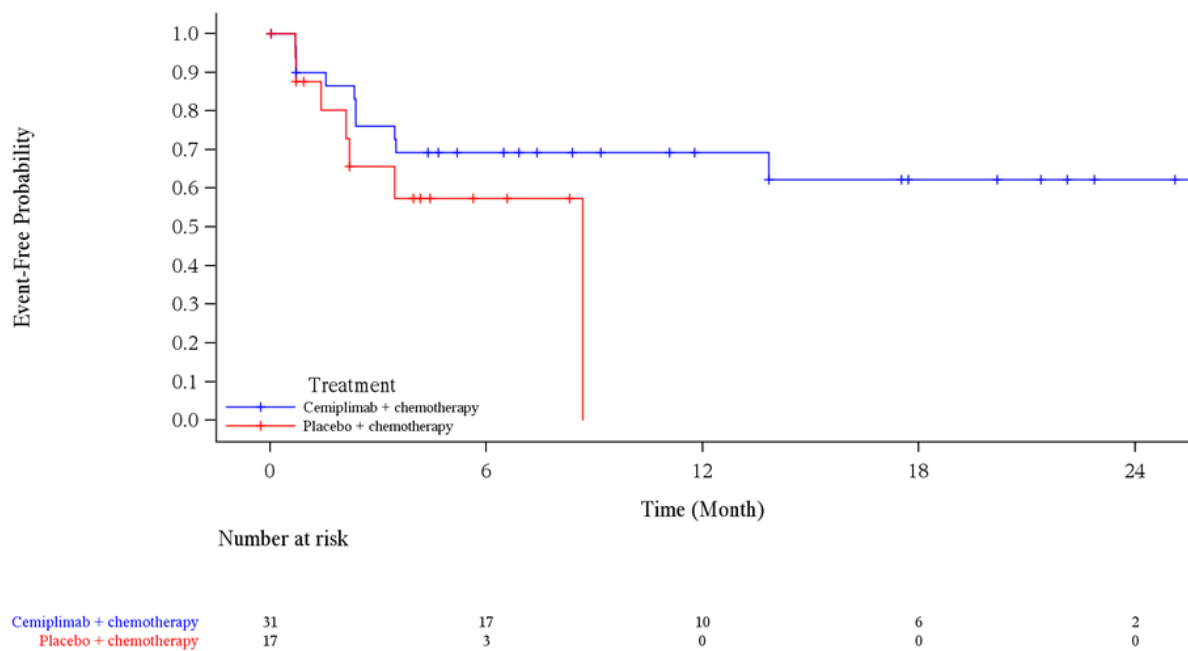


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 53/217 (24,4) | 13,5 [5,6; 22,9] | 29/110 (26,4) | 5,5 [2,8; NE] | 0,66 [0,41; 1,06] 0,0840 | Nicht zutreffend |
| Altersgruppe (Jahre) | | | | | | |
| < 65 | 36/129 (27,9) | 5,7 [3,5; 22,1] | 18/74 (24,3) | 9,9 [2,9; NE] | 1,00 [0,56; 1,79] 0,9911 | 0,0210 |
| ≥ 65 | 17/88 (19,3) | 22,9 [5,7; NE] | 11/36 (30,6) | 3,1 [0,7; NE] | 0,34 [0,16; 0,75] 0,0071 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ ($p=0,0210$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Altersgruppe“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „< 65“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 65“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-87). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-170 und Abbildung 4-171 dargestellt.

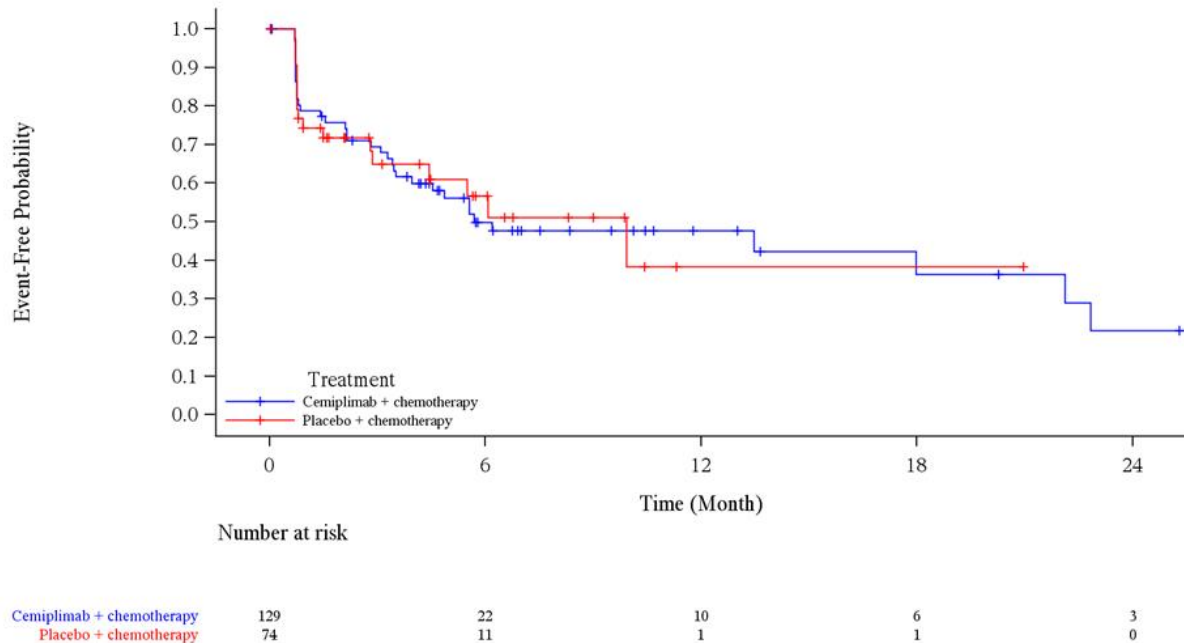


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

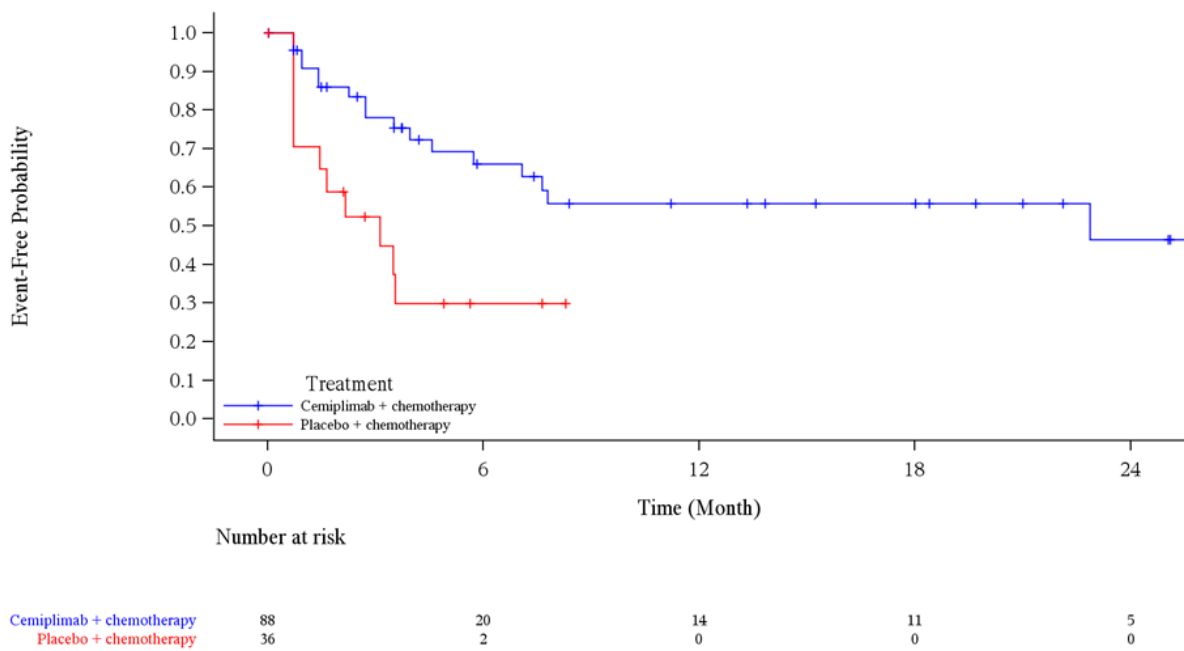


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 21/217 (9,7) | 12,9 [2,8; NE] | 11/110 (10,0) | 3,6 [1,4; NE] | 0,73 [0,34; 1,55] 0,4094 | Nicht zutreffend |
| Altersgruppe (Jahre) | | | | | | |
| < 65 | 12/129 (9,3) | 2,5 [0,8; NE] | 7/74 (9,5) | NE [2,7; NE] | 1,57 [0,61; 4,00] 0,3470 | 0,0195 |
| ≥ 65 | 9/88 (10,2) | NE [3,5; NE] | 4/36 (11,1) | 1,5 [0,7; 3,6] | 0,20 [0,06; 0,74] 0,0152 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ ($p=0,0195$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Altersgruppe“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „< 65“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 65“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-88). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-172 und Abbildung 4-173 dargestellt.

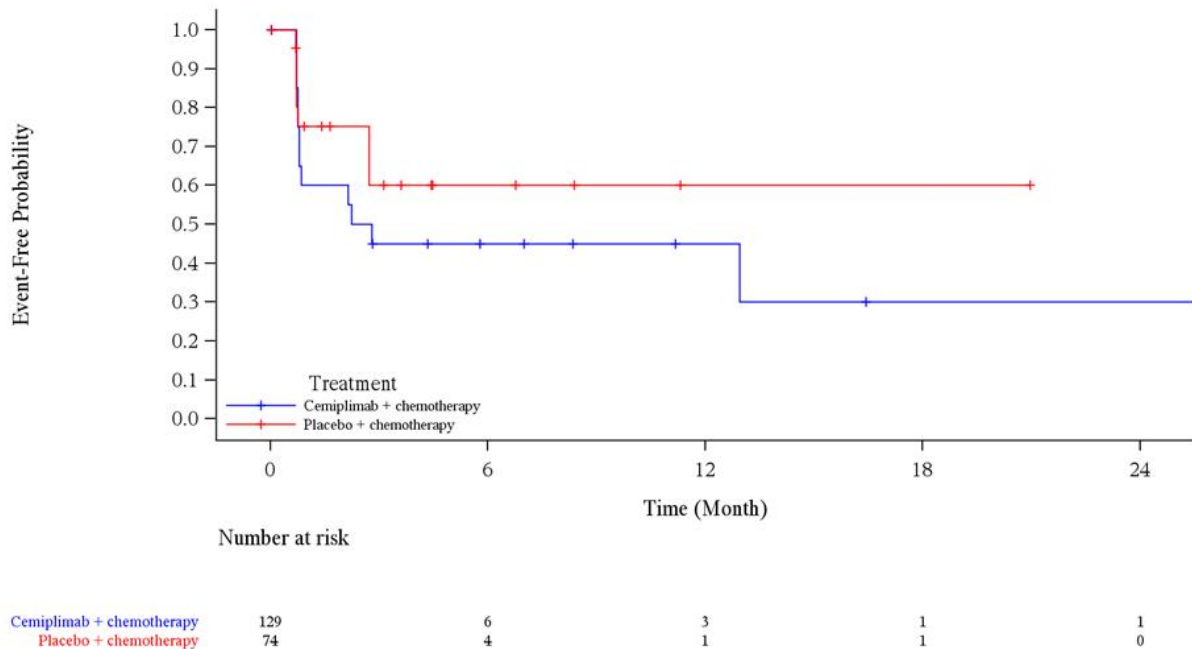


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

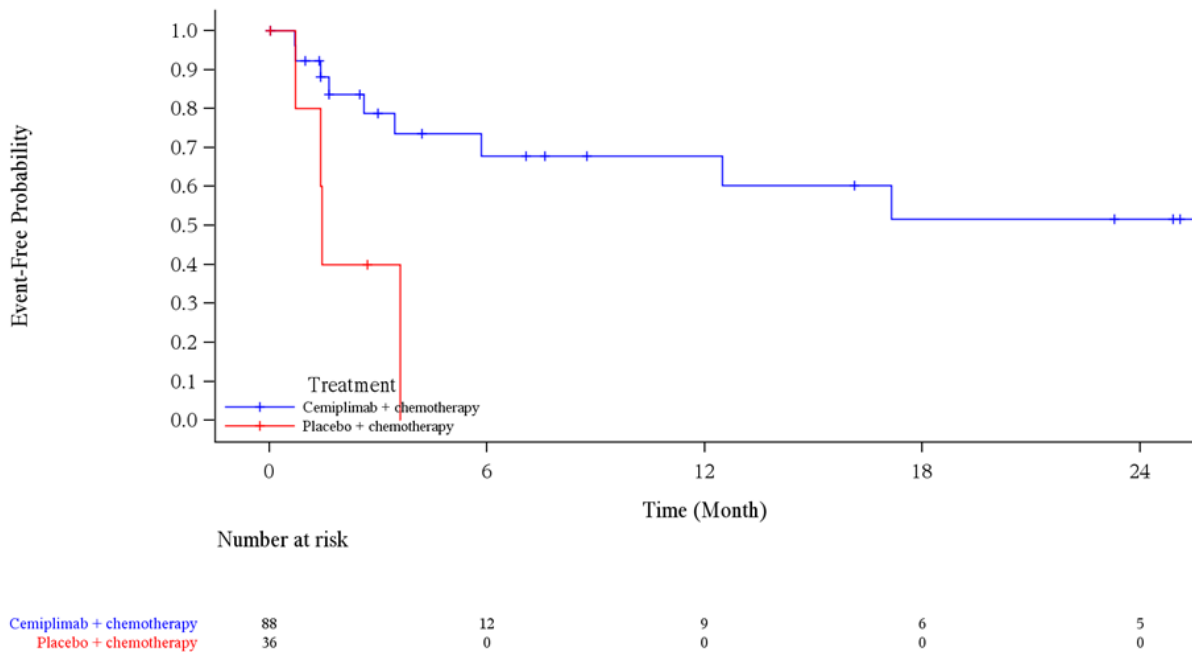


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 71/217 (32,7) | NE [17,2; NE] | 36/110 (32,7) | 16,1 [6,5; NE] | 0,61 [0,40; 0,92] 0,0178 | Nicht zutreffend |
| Wahl der CTx | | | | | | |
| Paclitaxel + Carboplatin | 29/105 (27,6) | NE [21,8; NE] | 23/59 (39,0) | 16,1 [2,9; NE] | 0,40 [0,22; 0,71] 0,0016 | 0,0347 |
| Paclitaxel + Cisplatin | 3/10 (30,0) | NE [0,7; NE] | 4/8 (50,0) | 4,9 [0,7; NE] | 0,39 [0,08; 1,84] 0,2361 | |
| Pemetrexed + Carboplatin | 33/80 (41,3) | 15,6 [8,0; NE] | 8/33 (24,2) | NE [8,7; NE] | 1,24 [0,56; 2,73] 0,5950 | |
| Pemetrexed + Cisplatin | 6/22 (27,3) | NE [9,7; NE] | 1/10 (10,0) | NE [5,6; NE] | 1,83 [0,22; 15,40] 0,5789 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Wahl der CTx“ ($p=0,0347$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Wahl der CTx“ zeigte sich ein Subgruppeneffekt. Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Paclitaxel + Carboplatin“ und „Paclitaxel + Cisplatin“ sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Pemetrexed + Carboplatin“ und „Pemetrexed + Cisplatin“ sind

nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Die 95 %-KI in den Subgruppenausprägungen „Pemetrexed + Carboplatin“ und „Pemetrexed + Cisplatin“ schließen jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-89). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Wahl der CTx“ sind in Abbildung 4-174, Abbildung 4-175, Abbildung 4-176 und Abbildung 4-177 dargestellt.

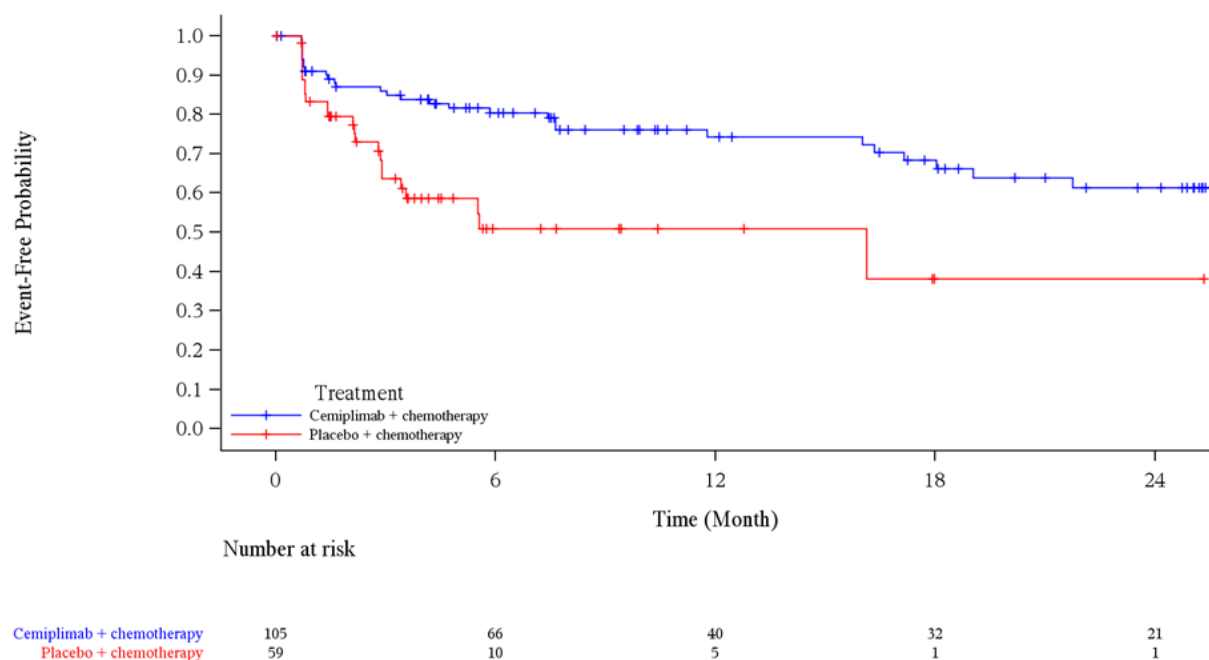


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

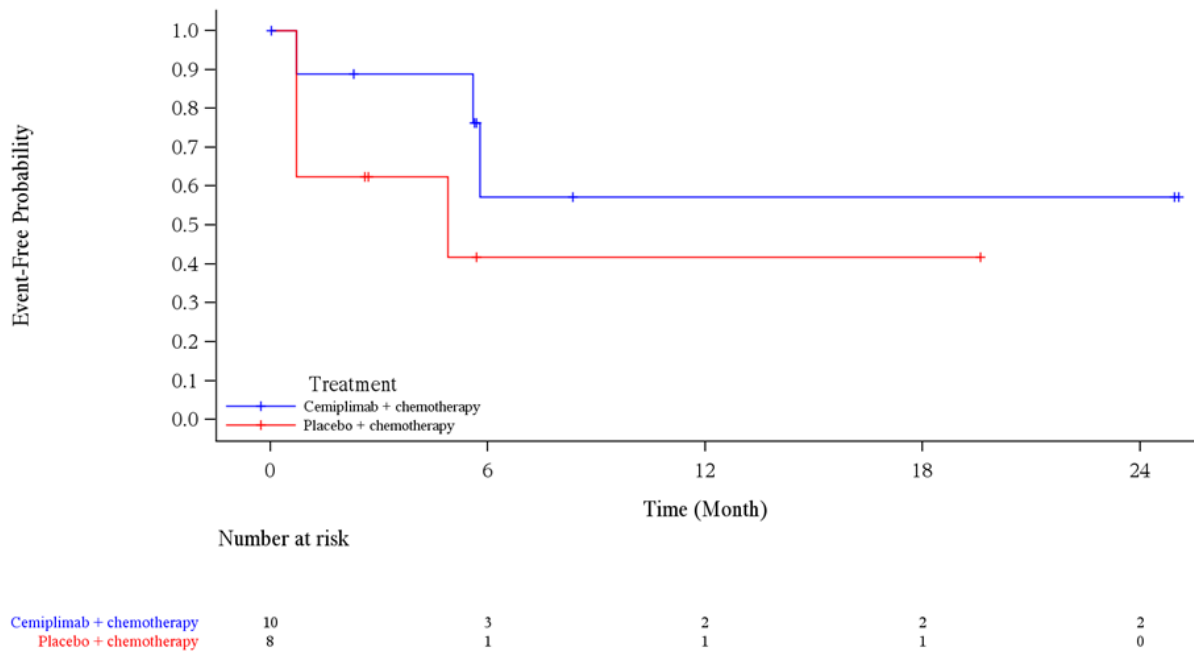


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

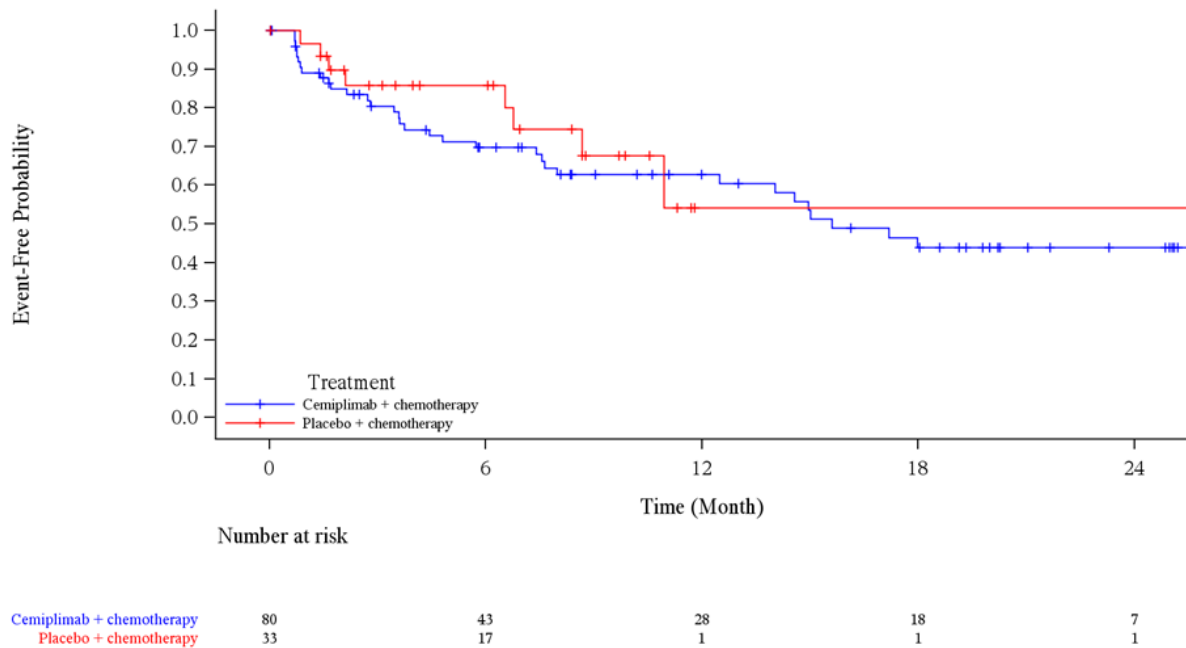


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

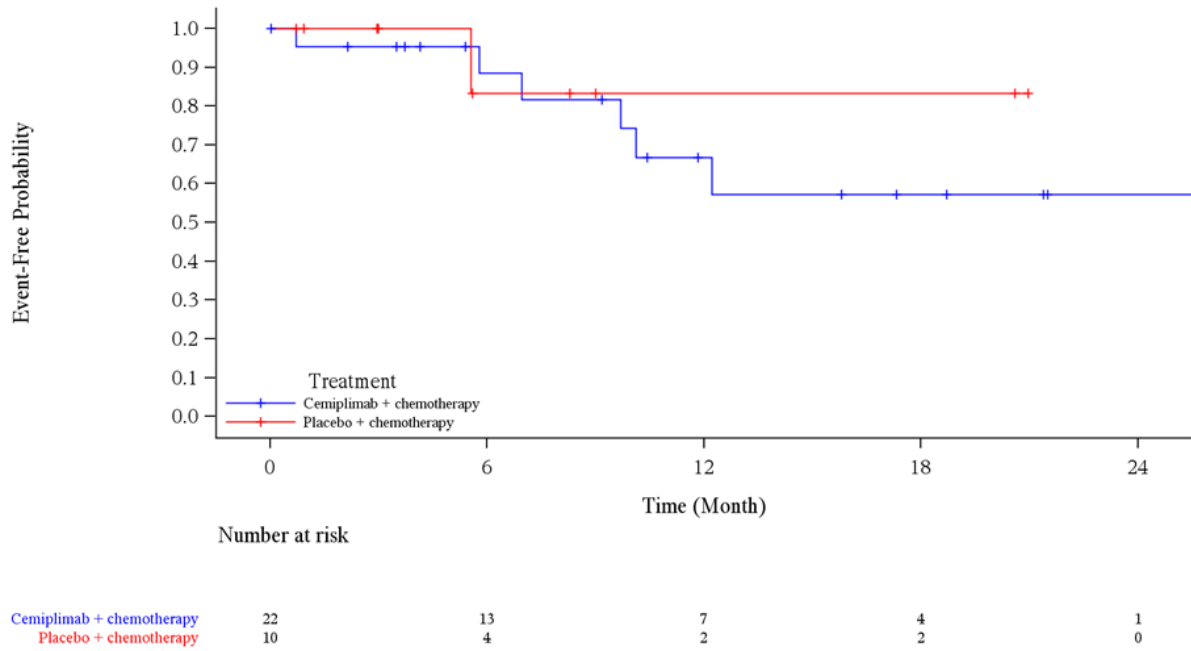


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|----------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 40/217 (18,4) | NE [NE; NE] | 8/110 (7,3) | NE [NE; NE] | 1,42 [0,65; 3,09] 0,3769 | Nicht zutreffend |
| Histologie | | | | | | |
| Plattenepithel | 25/95 (26,3) | NE [23,8; NE] | 1/51 (2,0) | NE [NE; NE] | 7,59 [1,02; 56,71] 0,0482 | 0,0264 |
| Nicht- Plattenepithel | 15/122 (12,3) | NE [NE; NE] | 7/59 (11,9) | NE [NE; NE] | 0,60 [0,24; 1,52] 0,2829 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Histologie“ ($p=0,0264$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Histologie“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer quantitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-90). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Histologie“ sind in Abbildung 4-178 und Abbildung 4-179 dargestellt.

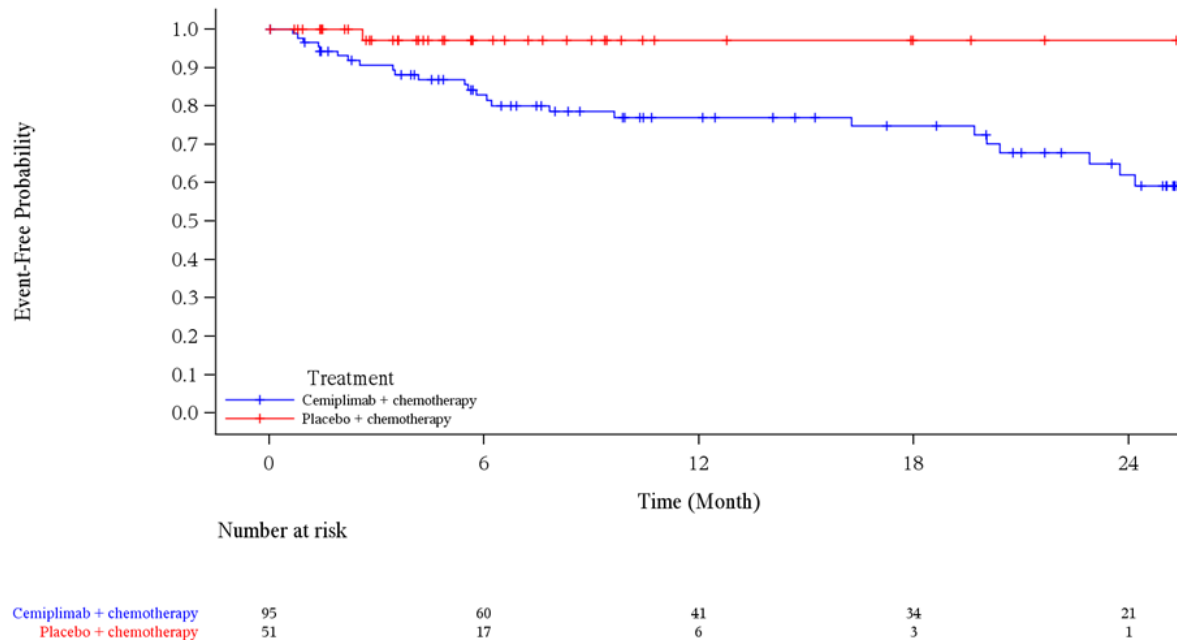


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

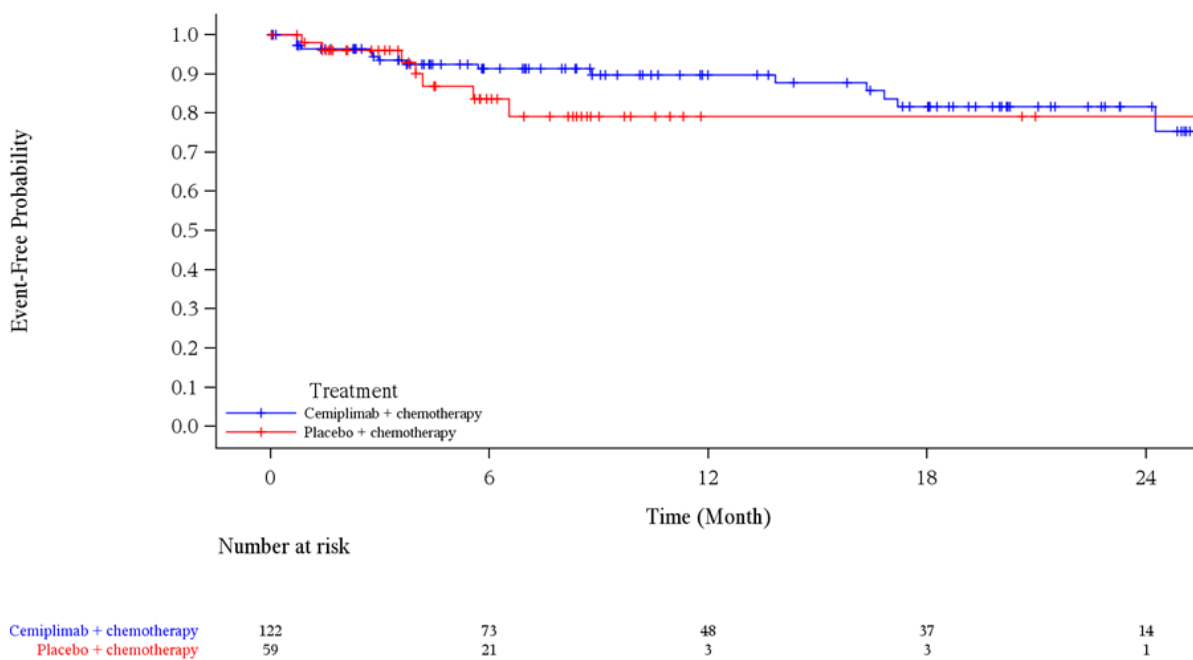


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – RCT

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 130/217 (59,9) | 2,1 [1,5; 2,8] | 49/110 (44,5) | 1,5 [1,0; 2,1] | 0,83 [0,59; 1,16] 0,2767 | Nicht zutreffend |
| Altersgruppe (Jahre) | | | | | | |
| < 65 | 81/129 (62,8) | 2,1 [1,5; 2,5] | 32/74 (43,2) | 1,6 [1,4; 5,8] | 1,18 [0,79; 1,78] 0,4226 | 0,0093 |
| ≥ 65 | 49/88 (55,7) | 2,8 [1,5; 3,7] | 17/36 (47,2) | 1,0 [0,7; 2,2] | 0,44 [0,25; 0,77] 0,0042 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2021 | | | | | | |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ ($p=0,0093$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Altersgruppe“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „< 65“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 65“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-91). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-180 und Abbildung 4-181 dargestellt.

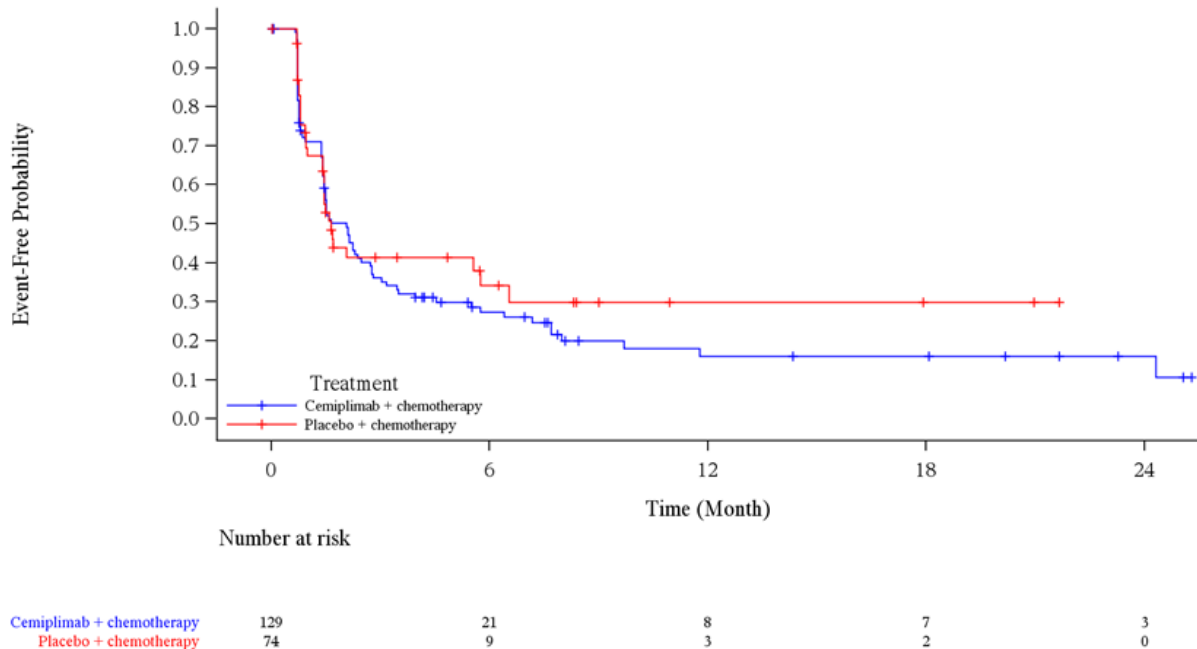


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

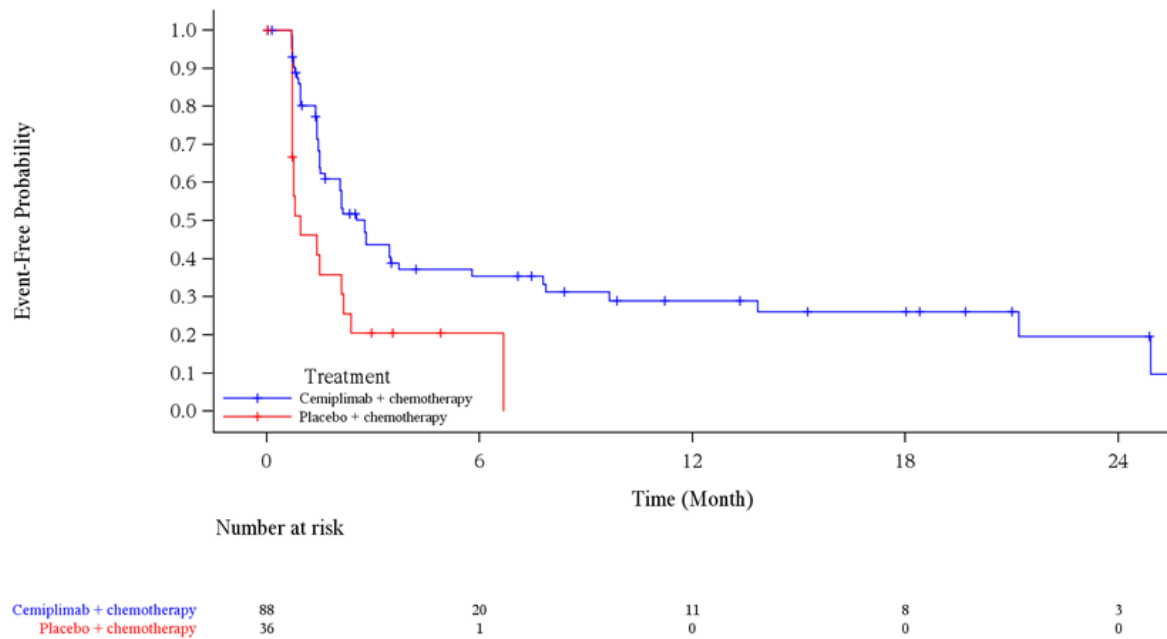


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptome des EORTC QLQ-LC13 für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 75/217 (34,6) | 25,3 [17,9; NE] | 24/110 (21,8) | 20,3 [8,3; NE] | 1,23 [0,76; 1,97] 0,4017 | Nicht zutreffend |
| Raucherstatus | | | | | | |
| Aktive Raucher | 63/186 (33,9) | 25,3 [17,9; NE] | 15/93 (16,1) | NE [20,3; NE] | 1,58 [0,90; 2,79] 0,1143 | 0,0118 |
| Nichtraucher ^e | 12/31 (38,7) | NE [3,1; NE] | 9/17 (52,9) | 3,8 [1,5; 5,6] | 0,48 [0,20; 1,17] 0,1066 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren e: Einschließlich Nie-Raucher, definiert als Patienten, die in ihrem Leben weniger als 100 Zigaretten rauchten. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Raucherstatus“ ($p=0,0118$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Raucherstatus“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Nichtraucher“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nichtraucher“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-92). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Raucherstatus“ sind in Abbildung 4-182 und Abbildung 4-183 dargestellt.

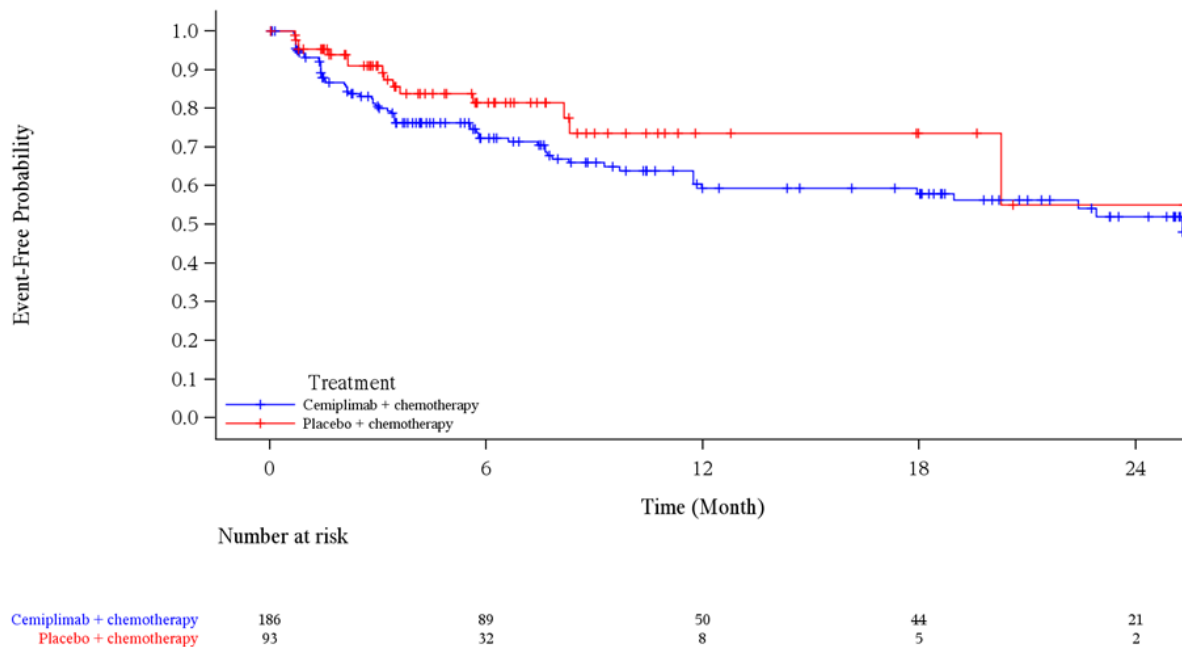


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

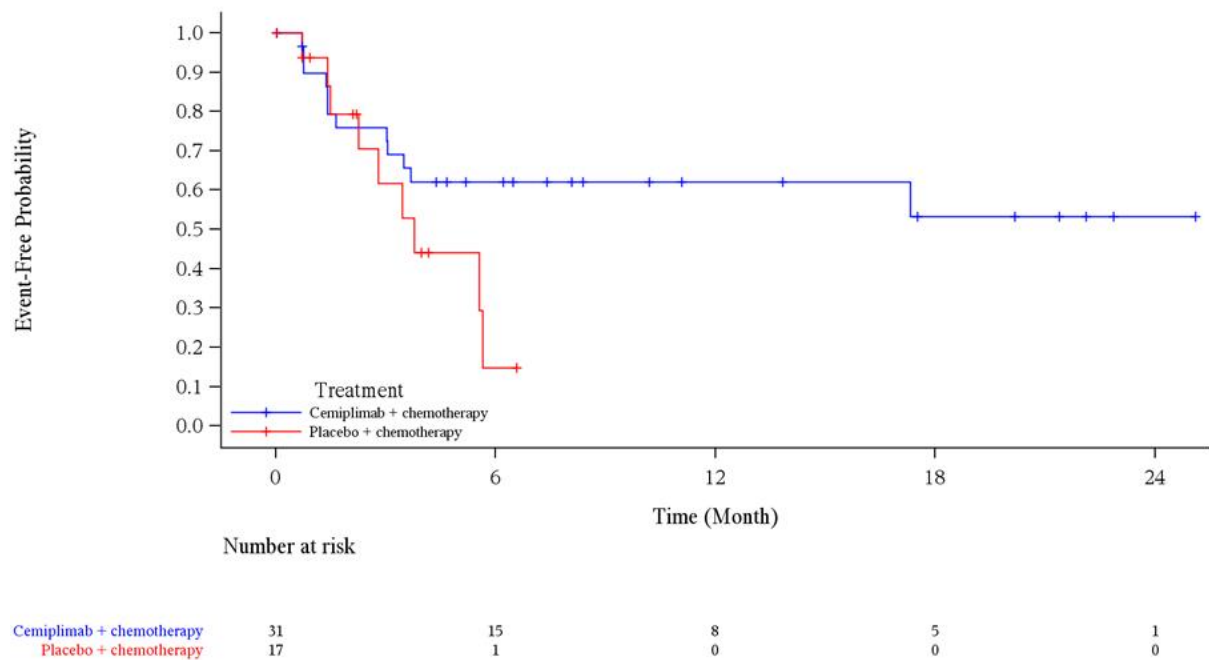


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 122/217 (56,2) | 4,7 [2,8; 7,2] | 47/110 (42,7) | 7,6 [2,9; NE] | 1,20 [0,85; 1,68] 0,3060 | Nicht zutreffend |
| ECOG-PS^e | | | | | | |
| 0 | 28/38 (73,7) | 2,3 [1,4; 5,6] | 4/15 (26,7) | NE [1,4; NE] | 3,57 [1,25; 10,23] 0,0177 | 0,0340 |
| 1 | 93/178 (52,2) | 5,6 [2,8; 14,4] | 42/94 (44,7) | 5,5 [2,8; 12,8] | 0,97 [0,69; 1,43] 0,9705 | |
| Raucherstatus | | | | | | |
| Aktive Raucher | 103/217 (55,4) | 4,2 [2,2; 7,4] | 36/93 (38,7) | 12,2 [3,6; NE] | 1,40 [0,96; 2,05] 0,0823 | 0,0249 |
| Nichtraucher ^f | 19/31 (61,3) | 5,6 [2,2; 18,2] | 11/17 (64,7) | 0,8 [0,7; 7,6] | 0,46 [0,21; 1,01] 0,0526 | |
| <p>Datenschnitt 14. Juni 2022</p> <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx)</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert</p> <p>d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.</p> <p>e: Zwei Patienten mit fehlendem ECOG-PS zu Baseline (in jedem Studienarm einer) wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen.</p> <p>f: Einschließlich Nie-Raucher, definiert als Patienten, die in ihrem Leben weniger als 100 Zigaretten rauchten.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „ECOG-PS“ ($p=0,0340$) und „Raucherstatus“ ($p=0,0249$).

Für das subgruppenbildende Merkmal „ECOG-PS“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „1“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „1“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein. Für das subgruppenbildende Merkmal „Raucherstatus“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Nichtraucher“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nichtraucher“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-93). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-LC13 zu den Subgruppen „ECOG-PS“ und „Raucherstatus“ sind in Abbildung 4-184, Abbildung 4-185, Abbildung 4-186 und Abbildung 4-187 dargestellt.

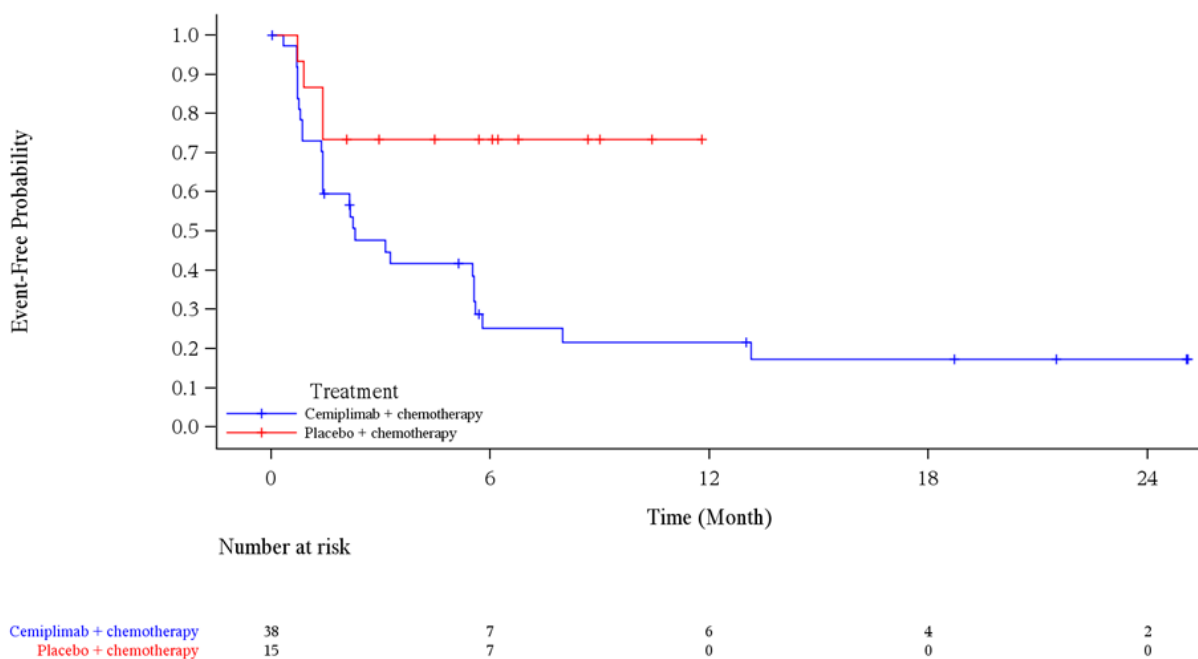


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: Regeneron 2023a

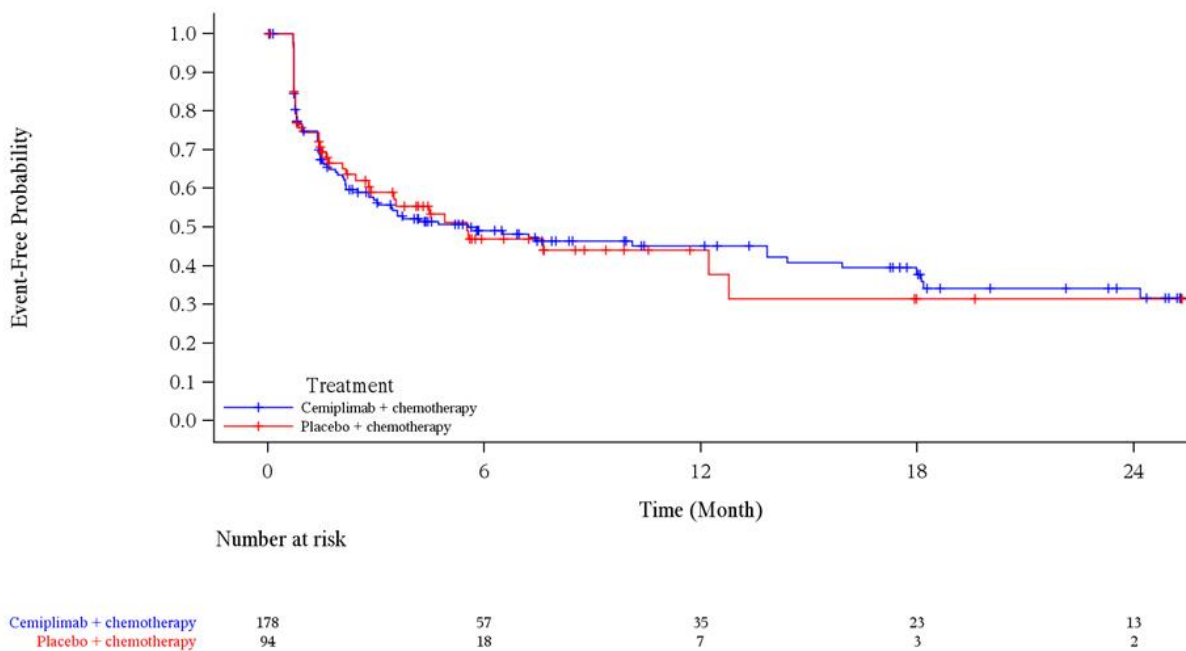


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: Regeneron 2023a

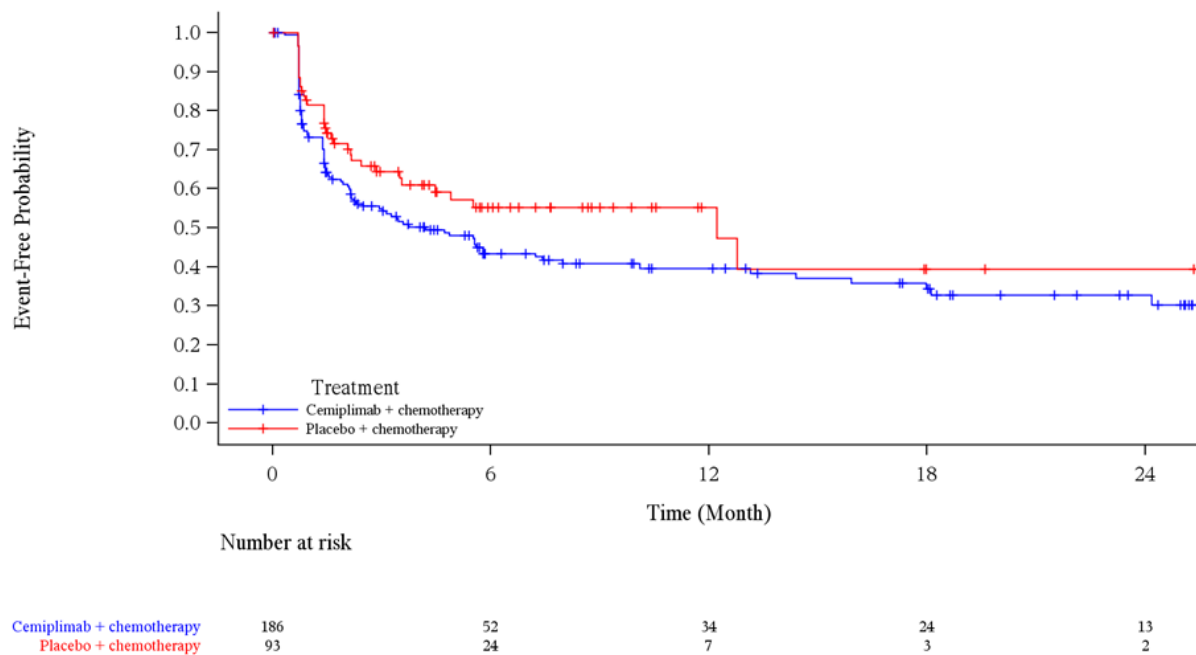


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

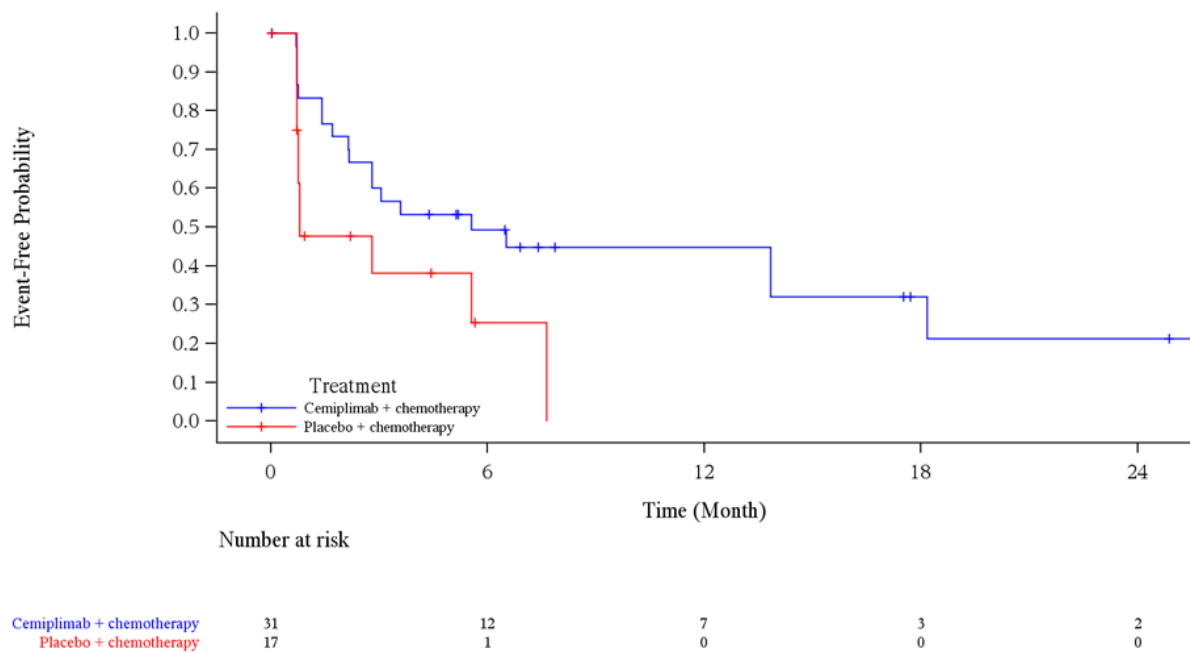


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Dyspnoe“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 154/217 (71,0) | 1,4 [1,3; 1,5] | 70/110 (63,6) | 1,4 [1,0; 1,7] | 1,11 [0,83; 1,49] 0,4892 | Nicht zutreffend |
| PD-L1-Expression (%) | | | | | | |
| 1 - 49 | 83/114 (72,8) | 1,4 [1,0; 1,5] | 35/61 (57,4) | 1,5 [1,4; 3,5] | 1,39 [0,93; 2,06] 0,1055 | 0,0442 |
| ≥ 50 | 71/103 (68,9) | 1,5 [1,0; 2,1] | 35/49 (71,4) | 1,4 [0,8; 1,5] | 0,77 [0,52; 1,16] 0,2176 | |
| ECOG-PS^e | | | | | | |
| 0 | 26/38 (68,4) | 1,5 [1,4; 7,0] | 4/15 (26,7) | NE [2,9; NE] | 3,56 [1,24; 10,24] 0,0184 | 0,0117 |
| 1 | 127/178 (71,3) | 1,4 [1,0; 1,5] | 66/94 (70,2) | 1,4 [0,8; 1,5] | 0,88 [0,65; 1,19] 0,4058 | |
| <p>Datenschnitt 14. Juni 2022</p> <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer</p> <p>b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx)</p> <p>c: Zweiseitiger p-Wert</p> <p>d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.</p> <p>e: Zwei Patienten mit fehlendem ECOG-PS zu Baseline (in jedem Studienarm einer) wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NI: Nicht interpretierbar; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „PD-L1-Expression (%)“ (p=0,0442) und „ECOG-PS“

($p=0,0017$). Für das subgruppenbildende Merkmal „PD-L1-Expression (%)“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „ ≥ 50 “ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „ ≥ 50 “ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein. Für das subgruppenbildende Merkmal „ECOG-PS“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „1“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „1“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-94). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 zu den Subgruppen „PD-L1-Expression (%)“ und „ECOG-PS“ sind in Abbildung 4-188, Abbildung 4-189, Abbildung 4-190 und Abbildung 4-191 dargestellt.

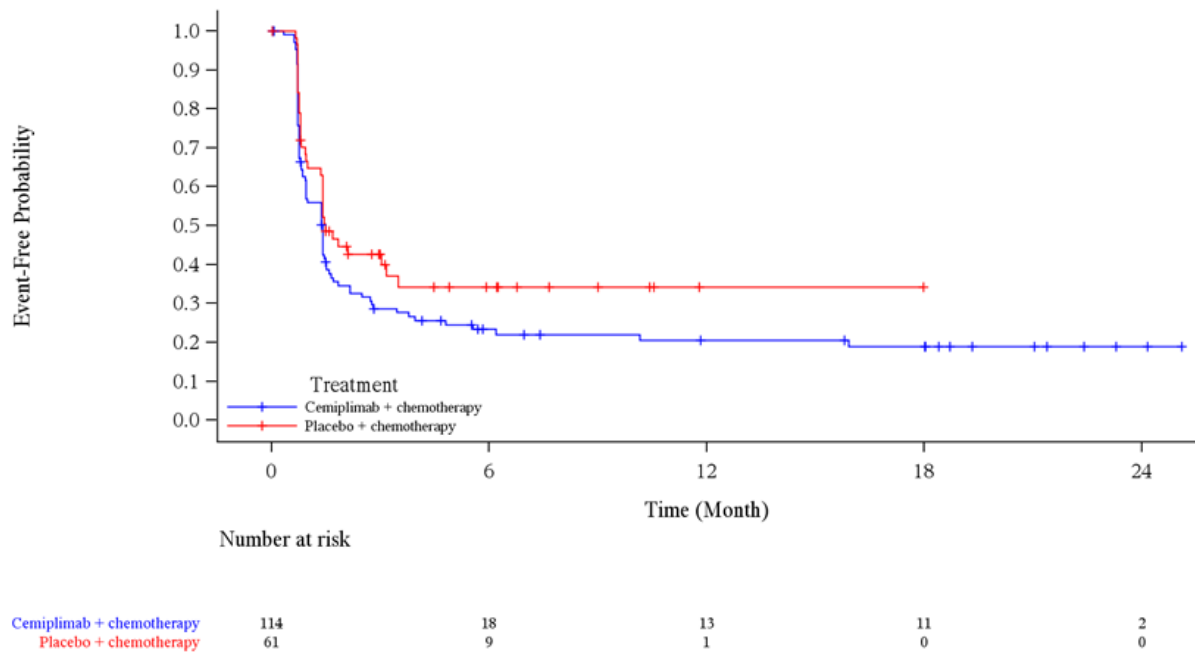


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): 1 - 49“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

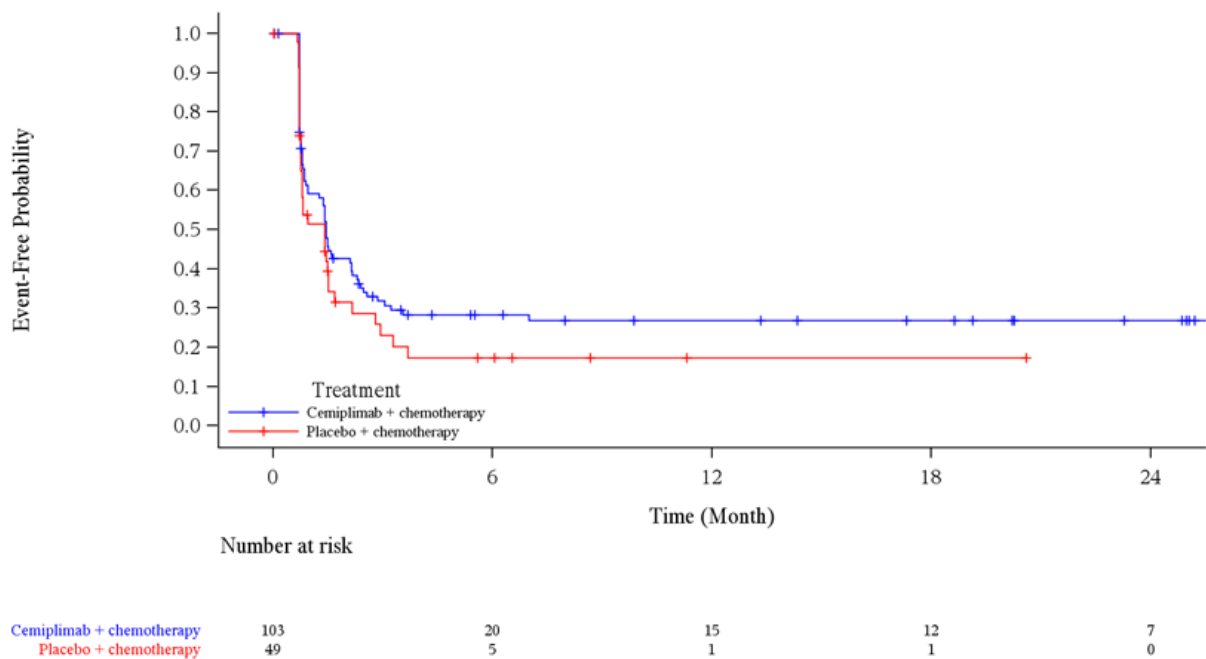


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „PD-L1-Expression (%): ≥ 50 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

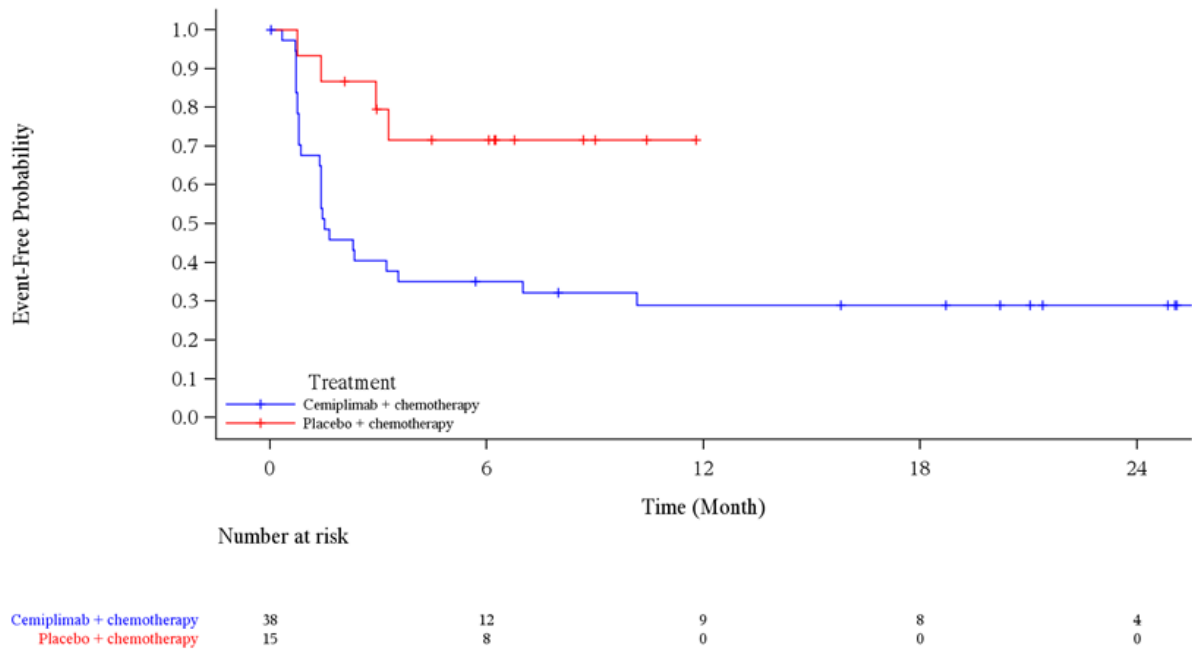


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

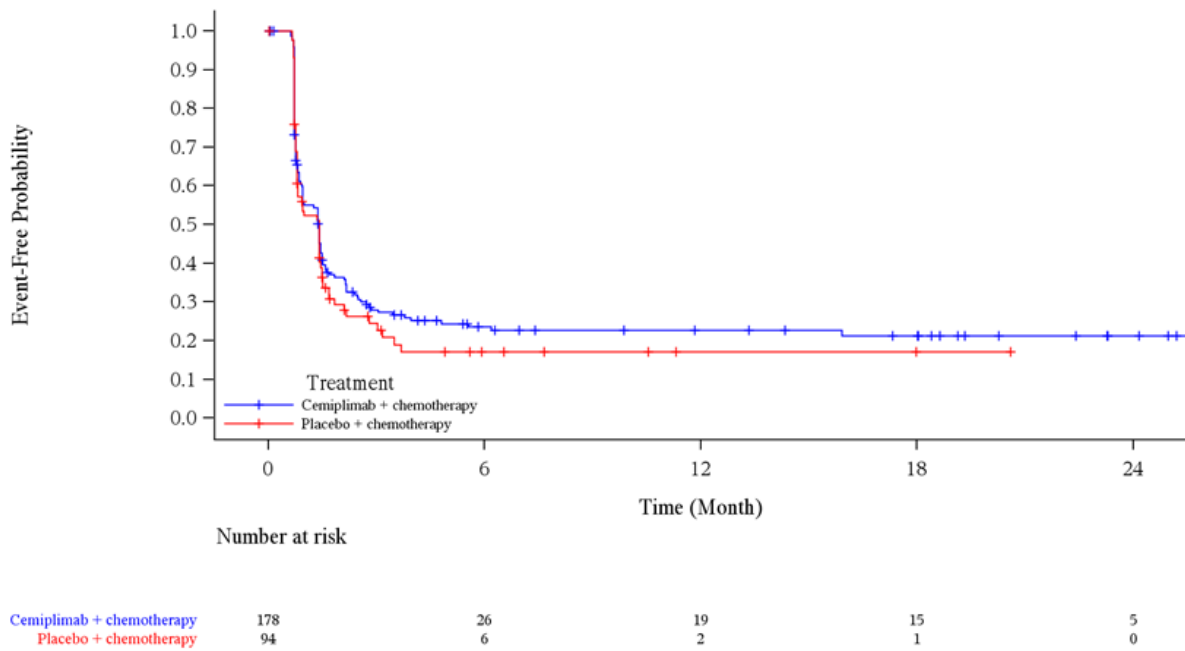


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 92/217 (42,4) | 14,4 [7,7; NE] | 36/110 (32,7) | 17,9 [6,1; NE] | 1,03 [0,70; 1,53] 0,8778 | Nicht zutreffend |
| Hirnmetastasen zu Baseline | | | | | | |
| Ja | 5/15 (33,3) | NE [0,7; NE] | 5/6 (83,3) | 2,2 [1,4; 6,5] | 0,24 [0,06; 0,92] 0,0379 | 0,0117 |
| Nein | 87/202 (43,1) | 9,7 [7,4; NE] | 31/104 (29,8) | 17,9 [6,6; NE] | 1,21 [0,80; 1,83] 0,3678 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ ($p=0,0117$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Ja“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Ja“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-95). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind in Abbildung 4-192 und Abbildung 4-193 dargestellt.

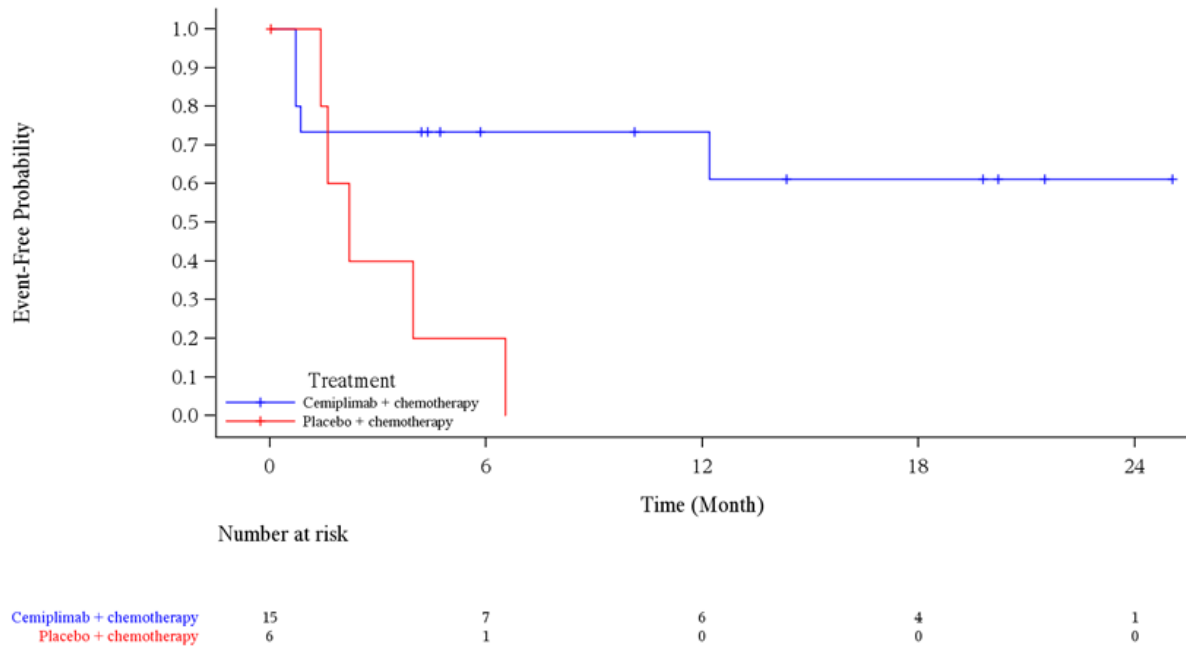


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

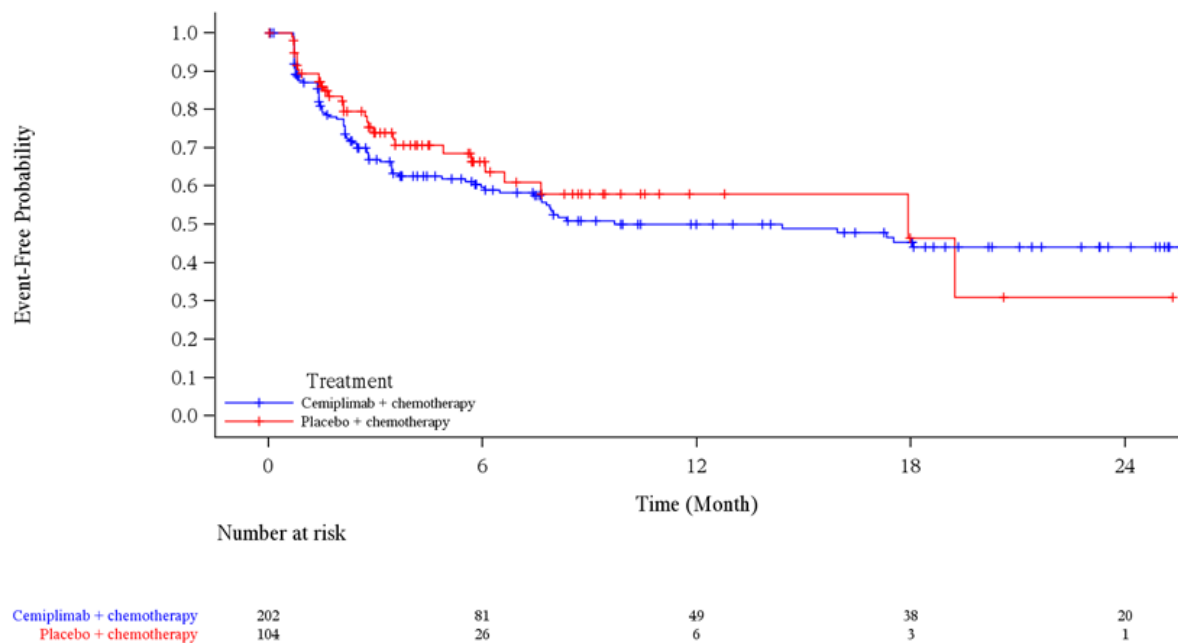


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptome des EORTC QLQ-LC13 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 88/217 (40,6) | 12,1 [7,6; 20,1] | 36/110 (32,7) | 6,5 [1,5; NE] | 0,73 [0,49; 1,09] 0,1271 | Nicht zutreffend |
| Altersgruppe (Jahre) | | | | | | |
| < 65 | 53/129 (41,1) | 12,1 [5,5; 20,1] | 21/74 (28,4) | NE [1,6; NE] | 1,04 [0,62; 1,73] 0,8849 | 0,0143 |
| ≥ 65 | 35/88 (39,8) | 9,7 [5,5; NE] | 15/36 (41,7) | 1,5 [0,7; 6,7] | 0,36 [0,19; 0,67] 0,0014 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ ($p=0,0143$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Altersgruppe“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „< 65“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 65“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-96). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Husten“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Altersgruppe (Jahre)“ sind in Abbildung 4-194 und Abbildung 4-195 dargestellt.

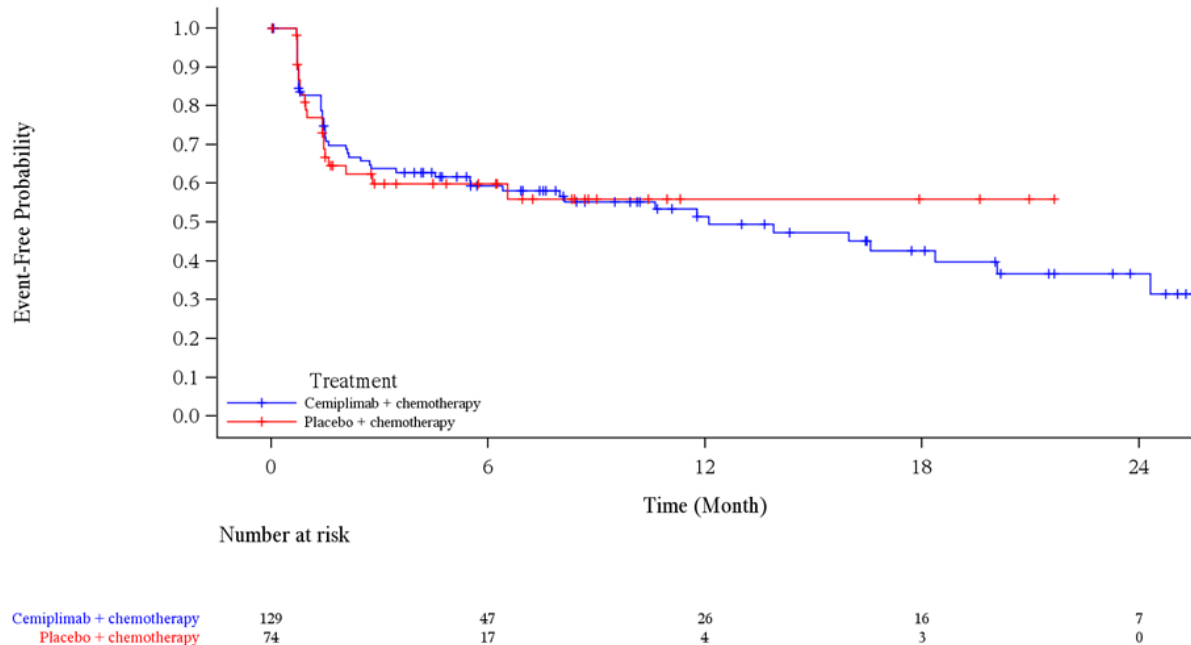


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): < 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

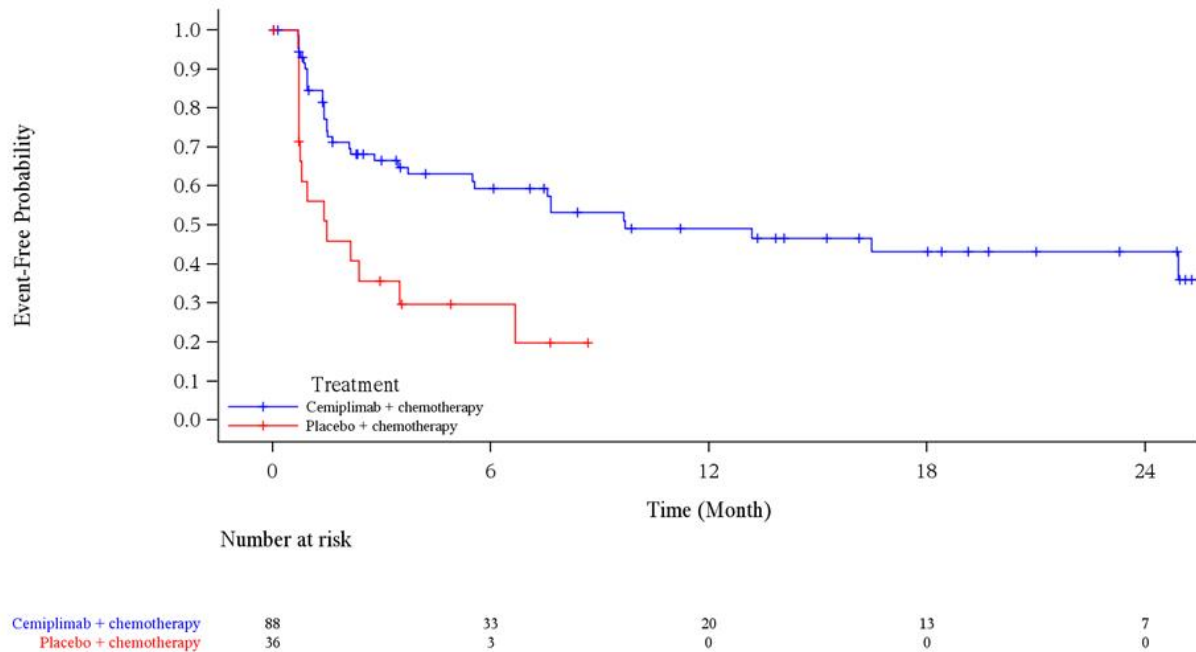


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Husten“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): ≥ 65 “, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptome des EORTC QLQ-LC13 für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-----------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 15/217 (6,9) | NE [NE; NE] | 11/110 (10,0) | NE [NE; NE] | 0,27 [0,12; 0,63] 0,0023 | Nicht zutreffend |
| Raucherstatus | | | | | | |
| Aktive Raucher | 14/186 (7,5) | NE [NE; NE] | 6/93 (6,5) | NE [NE; NE] | 0,54 [0,20; 1,45] 0,2200 | 0,0252 |
| Nichtraucher ^e | 1/31 (3,2) | NE [NE; NE] | 5/17 (29,4) | 11,8 [5,7; 11,8] | 0,05 [0,01; 0,45] 0,0076 | |
| <p>Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren e: Einschließlich Nie-Raucher, definiert als Patienten, die in ihrem Leben weniger als 100 Zigaretten rauchten. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Raucherstatus“ ($p=0,0252$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Raucherstatus“ sind die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Aktive Raucher“ und „Nichtraucher“ gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Tabelle 4-97). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Mundschmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Raucherstatus“ sind in Abbildung 4-196 und Abbildung 4-197 dargestellt.

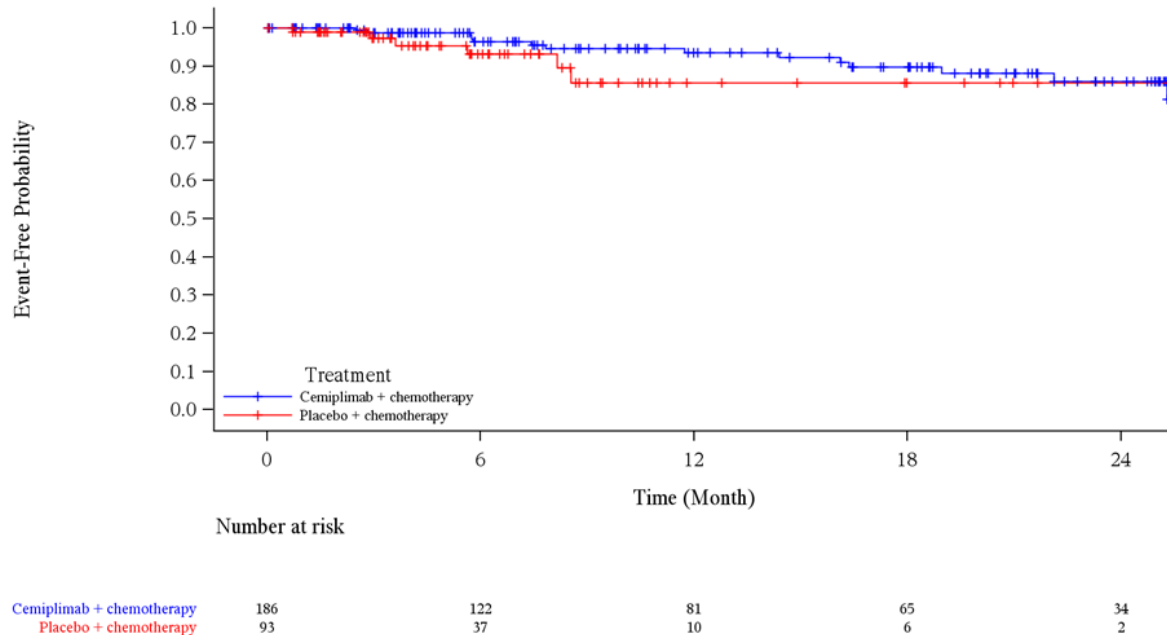


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

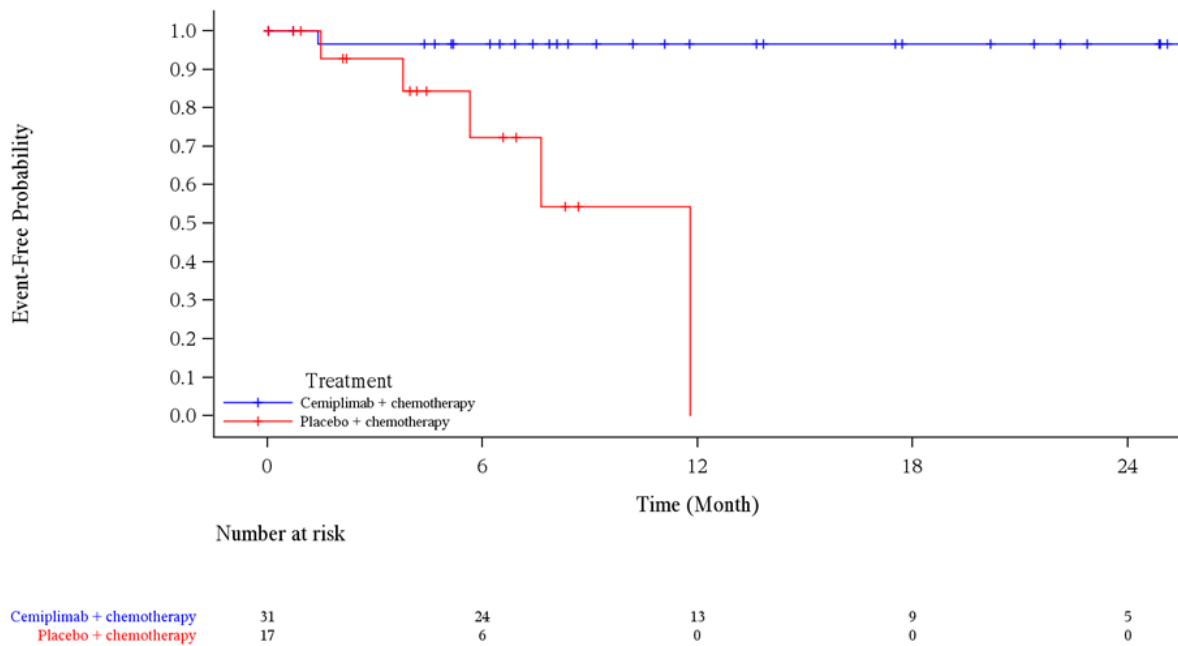


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Mundschmerzen“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 56/217 (25,8) | NE [NE; NE] | 22/110 (20,0) | 21,3 [21,3; NE] | 0,83 [0,50; 1,39] 0,4828 | Nicht zutreffend |
| Raucherstatus | | | | | | |
| Aktive Raucher | 50/186 (26,9) | NE [NE; NE] | 16/93 (17,2) | NE [21,3; NE] | 1,10 [0,62; 1,96] 0,7346 | 0,0348 |
| Nichtraucher ^e | 6/31 (19,4) | NE [18,0; NE] | 6/17 (35,3) | NE [1,4; NE] | 0,25 [0,07; 0,90] 0,0343 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren e: Einschließlich Nie-Raucher, definiert als Patienten, die in ihrem Leben weniger als 100 Zigaretten rauchten. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Raucherstatus“ ($p=0,0348$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Raucherstatus“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Aktive Raucher“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Aktive Raucher“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-98). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden.

Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Periphere Neuropathie“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Raucherstatus“ sind in Abbildung 4-198 und Abbildung 4-199 dargestellt.

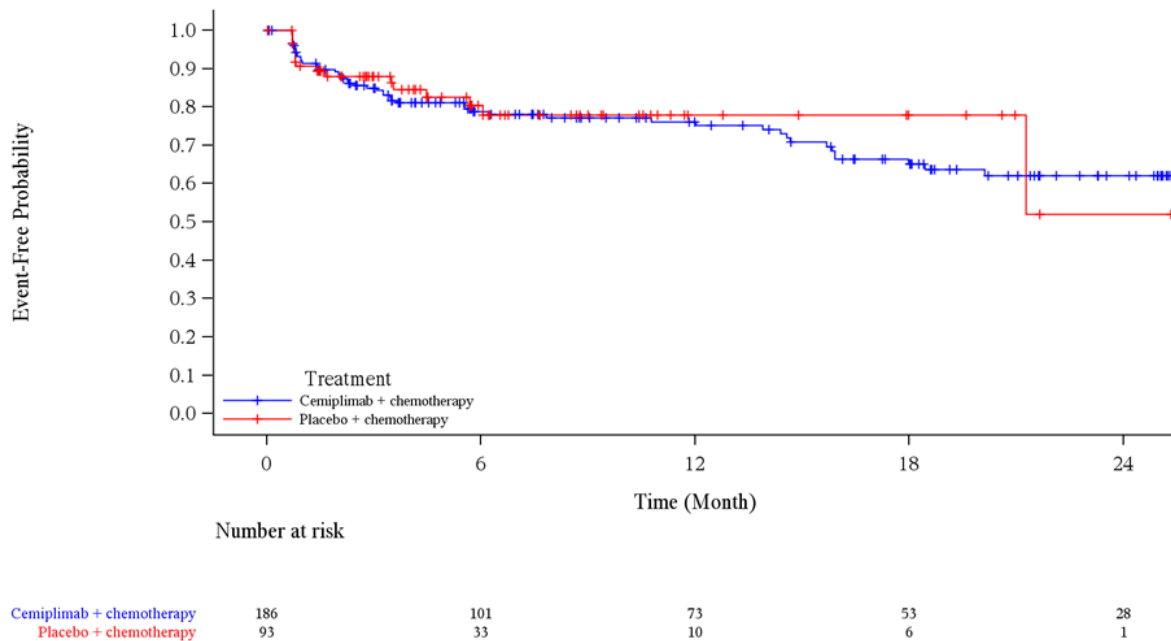


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „periphere Neuropathie“, Subgruppe „Raucherstatus: Aktive Raucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

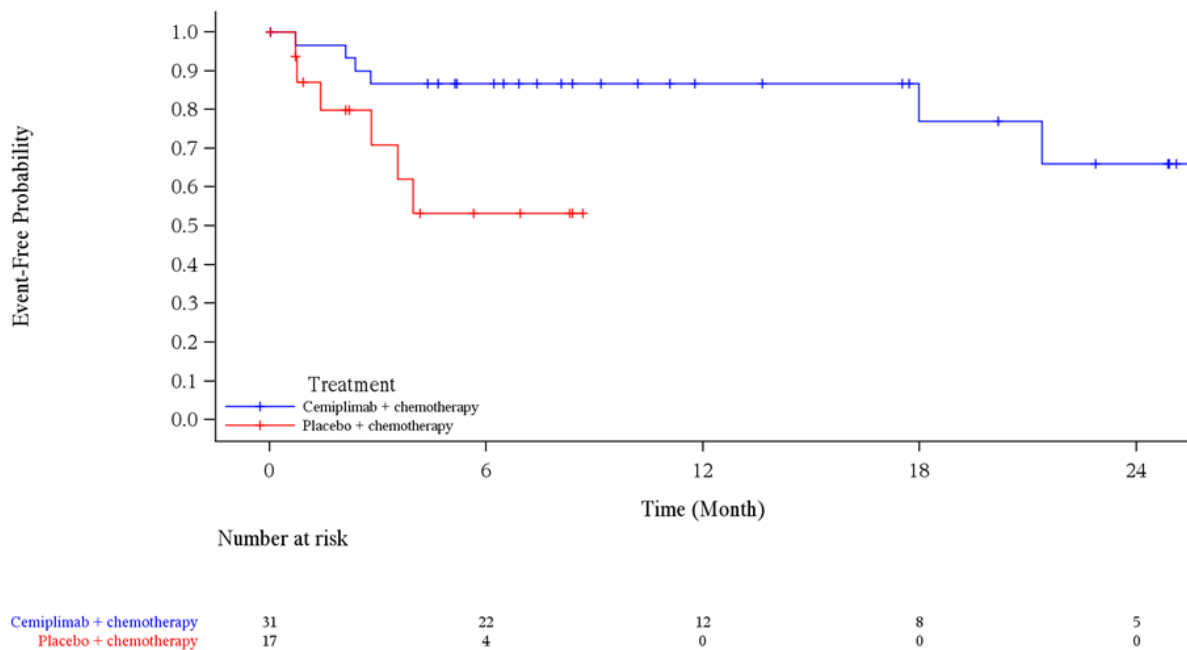


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „periphere Neuropathie“, Subgruppe „Raucherstatus: Nichtraucher“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 42/217 (19,4) | NE [26,7; NE] | 39/110 (35,5) | NE [5,6; NE] | 0,35 [0,23; 0,56] < 0,0001 | Nicht zutreffend |
| Histologie | | | | | | |
| Plattenepithel | 16/95 (16,8) | NE [NE; NE] | 25/51 (49,0) | 3,5 [1,0; NE] | 0,21 [0,11; 0,41] < 0,0001 | 0,0084 |
| Nicht- Plattenepithel | 26/122 (21,3) | NE [26,7; NE] | 14/59 (23,7) | NE [NE; NE] | 0,65 [0,33; 1,29] 0,2058 | |
| ECOG-PS^e | | | | | | |
| 0 | 13/38 (34,2) | NE [13,0; NE] | 1/15 (6,7) | NE [NE; NE] | 3,36 [0,42; 26,86] 0,2530 | 0,0073 |
| 1 | 29/178 (16,3) | NE [26,7; NE] | 38/94 (40,4) | NE [2,1; NE] | 0,27 [0,16; 0,44] < 0,0001 | |
| Wahl der CTx | | | | | | |
| Paclitaxel + Carboplatin | 18/105 (17,1) | NE [NE; NE] | 29/59 (49,2) | 2,1 [1,4; NE] | 0,23 [0,13; 0,43] < 0,0001 | 0,0116 |
| Paclitaxel + Cisplatin | 3/10 (30,0) | NE [5,8; NE] | 5/8 (62,5) | 3,5 [0,72; NE] | 0,23 [0,05; 1,03] < 0,0001 | |
| Pemetrexed + Carboplatin | 18/80 (22,5) | 26,7 [26,7; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 1,28 [0,42; 3,90] 0,6689 | |
| Pemetrexed + Cisplatin | 3/22 (13,6) | NE [NE; NE] | 1/10 (10,0) | NE [0,7; NE] | 1,17 [0,12; 11,26] 0,8945 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| e: Zwei Patienten mit fehlendem ECOG-PS zu Baseline (in jedem Studienarm einer) wurden von der Subgruppenanalyse ausgeschlossen. | | | | | | |

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|----------------|--|-------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NI: Nicht interpretierbar; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Alopezie“ des EORTC QLQ-LC13 statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Histologie“ ($p=0,0084$), „ECOG-PS“ ($p=0,0073$) und „Wahl der CTx“ ($p=0,016$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Histologie“ sind die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Plattenepithelial“ und „Nicht-Plattenepithelial“ gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Für das subgruppenbildende Merkmal „ECOG-PS“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „0“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „0“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein. Für das subgruppenbildende Merkmal „Wahl der CTx“ zeigte sich ein Subgruppeneffekt. Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Paclitaxel + Carboplatin“ und „Paclitaxel + Cisplatin“ sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Pemetrexed + Carboplatin“ und „Pemetrexed + Cisplatin“ sind nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Die 95 %-KI in den Subgruppenausprägungen „Pemetrexed + Carboplatin“ und „Pemetrexed + Cisplatin“ schließen jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-99). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Alopezie“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Histologie“, „ECOG-PS“ und „Wahl der CTx“ sind in Abbildung 4-200, Abbildung 4-201, Abbildung 4-202, Abbildung 4-203, Abbildung 4-204, Abbildung 4-205, Abbildung 4-206 und Abbildung 4-207 dargestellt.

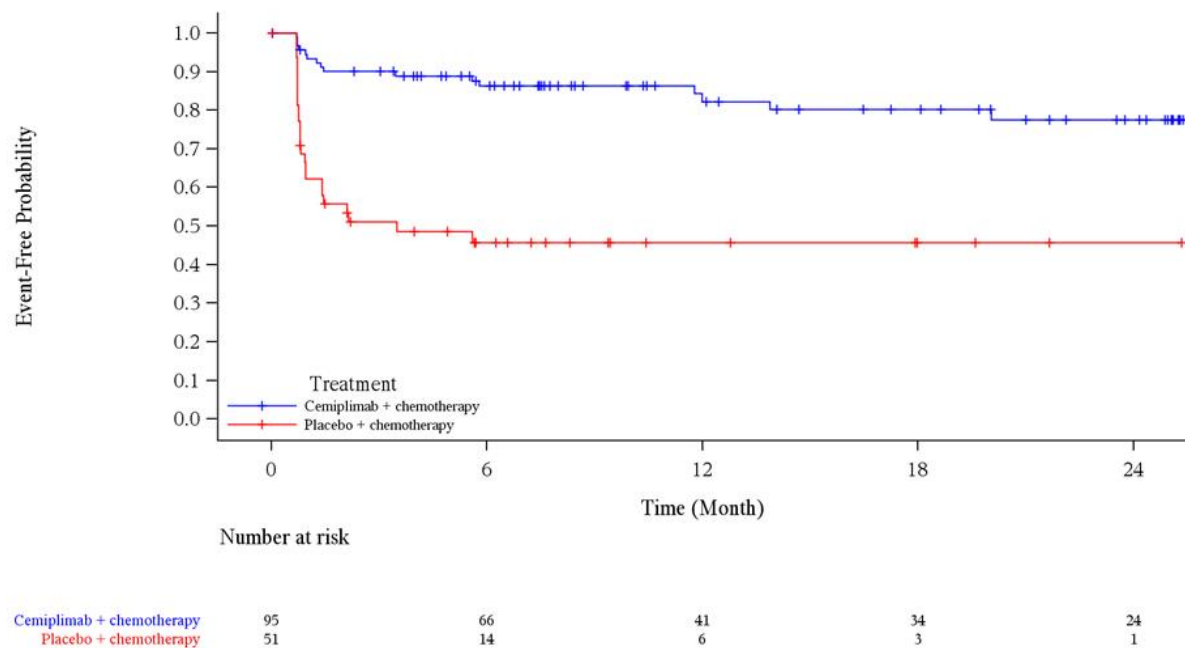


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

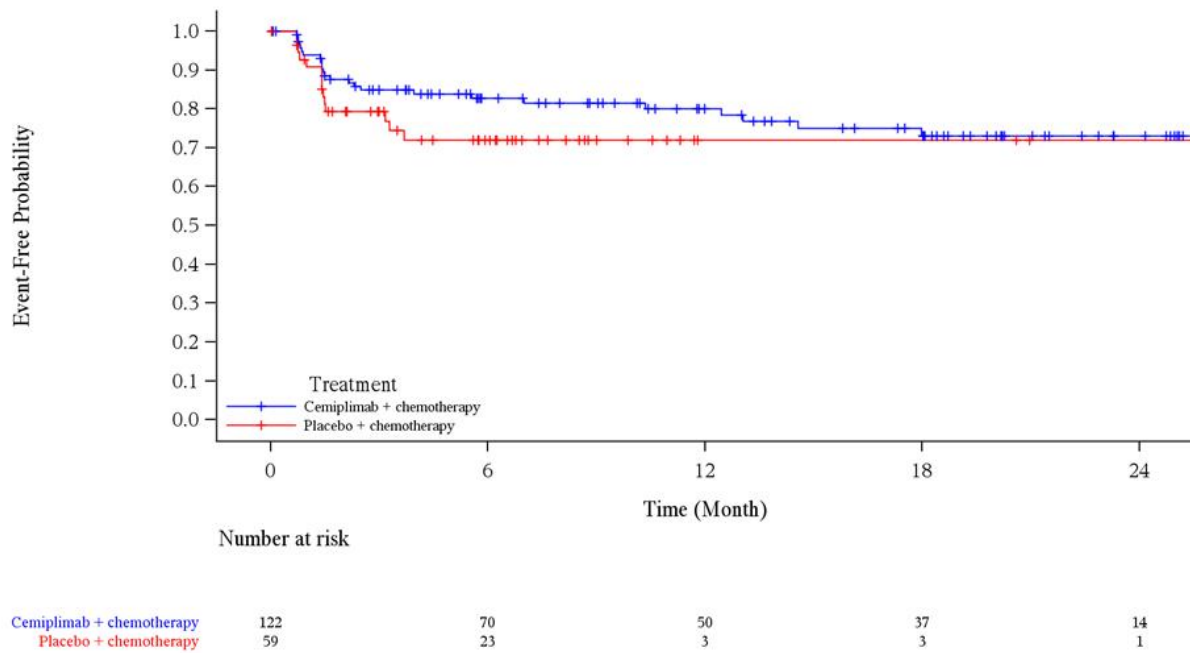


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

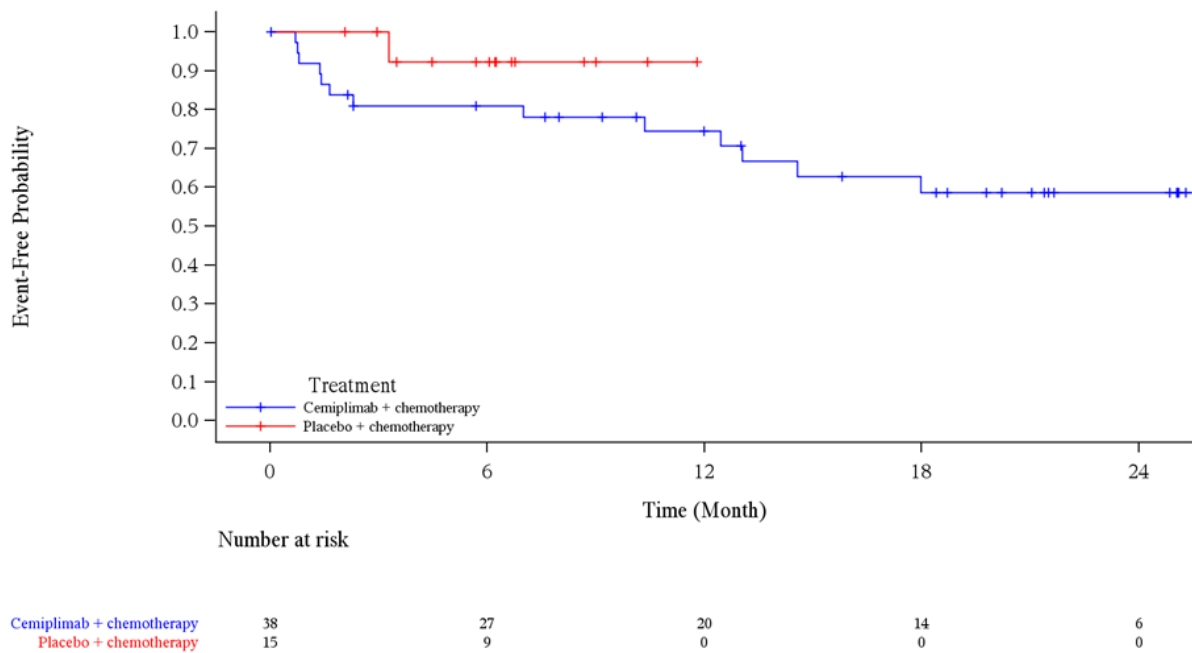


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

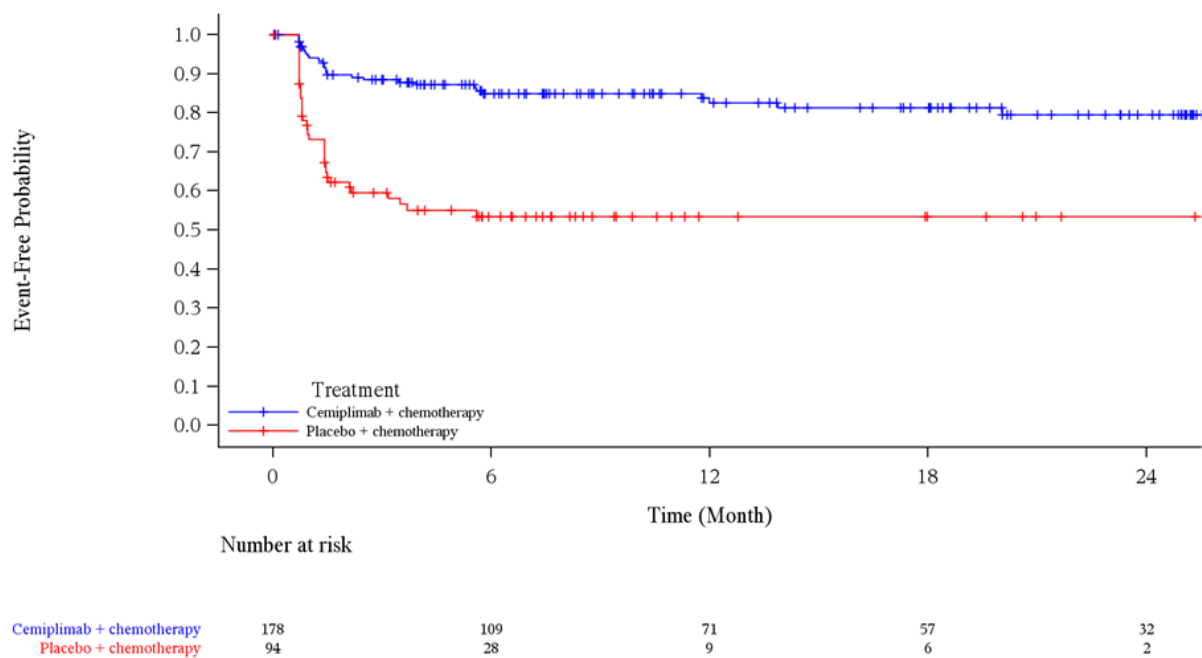


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „ECOG-PS: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

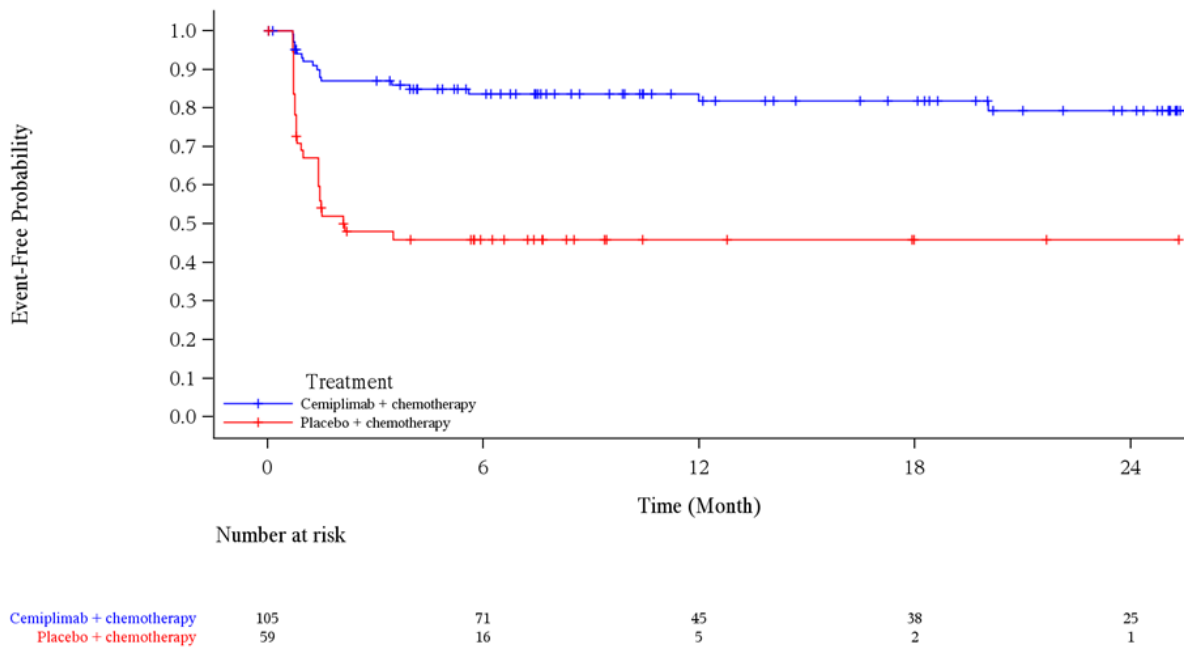


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

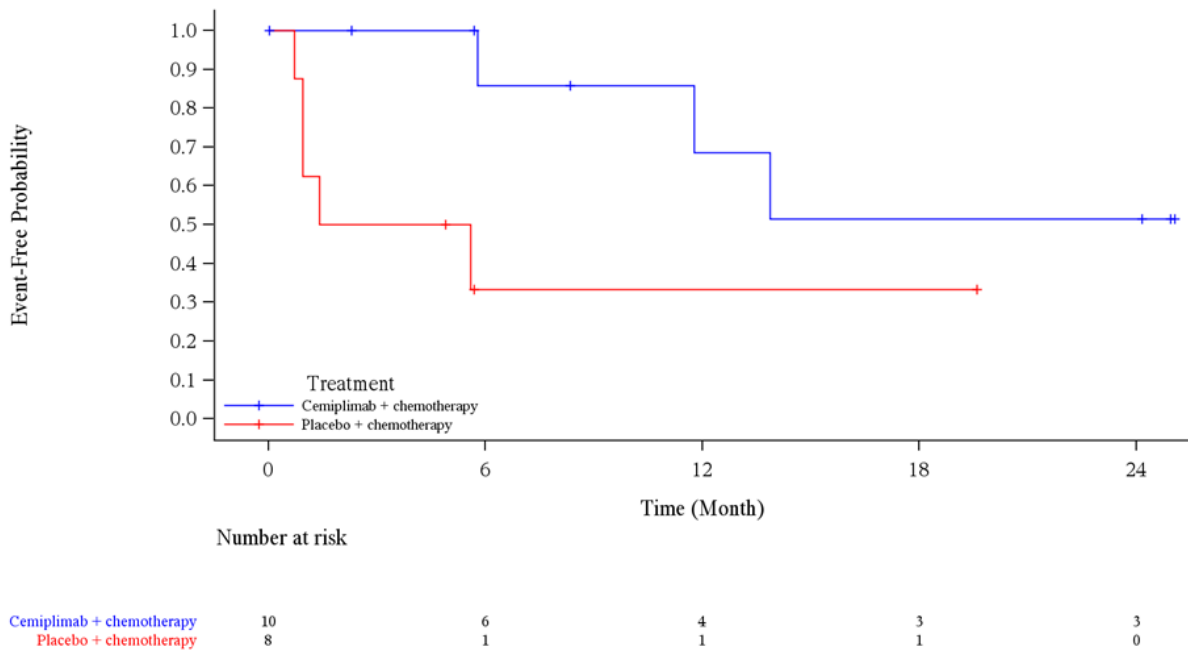


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Paclitaxel + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

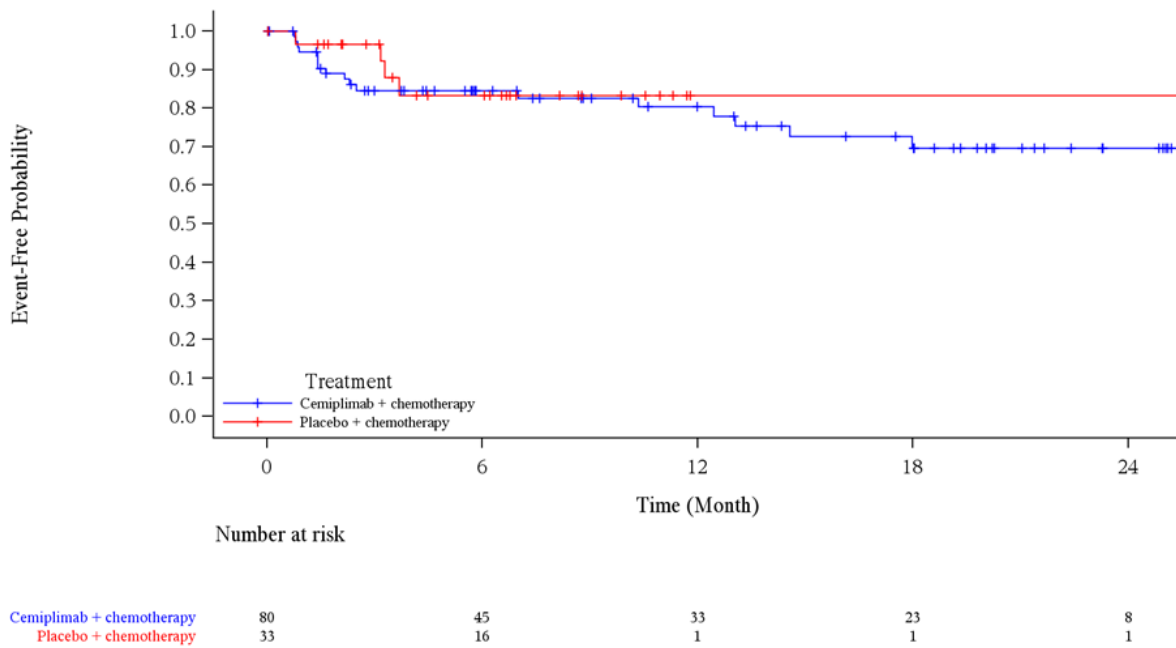


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Carboplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

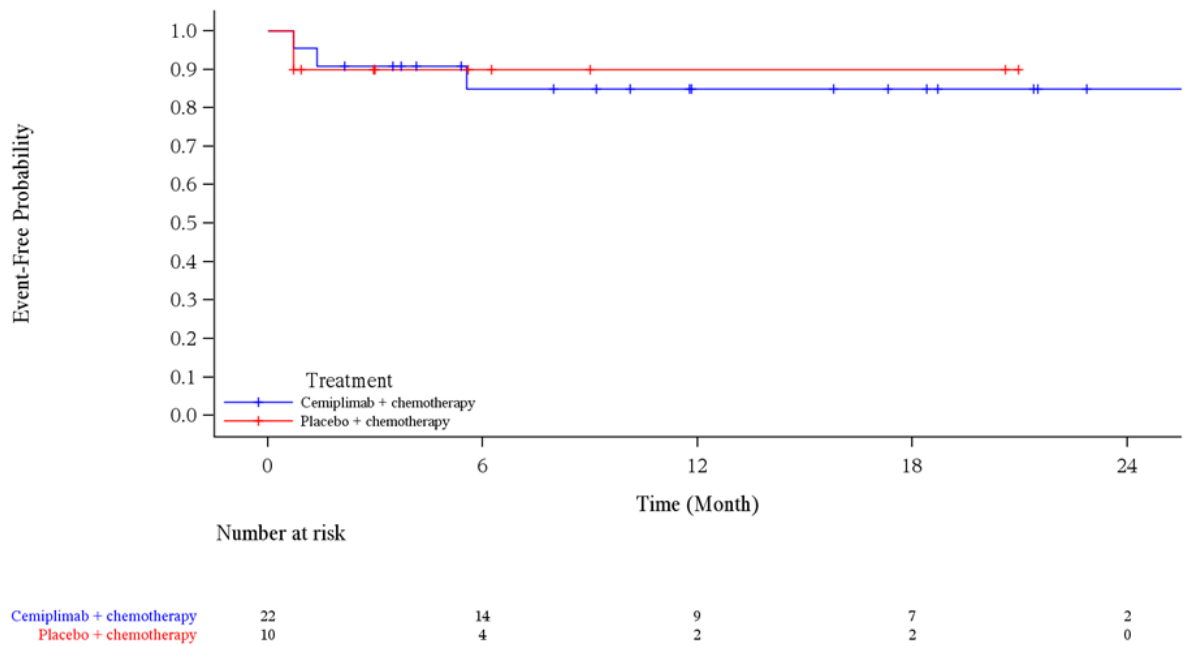


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Alopezie“, Subgruppe „Wahl der CTx: Pemetrexed + Cisplatin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|--|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 38/217 (17,5) | NE [NE; NE] | 20/110 (18,2) | NE [16,1; NE] | 0,48 [0,27; 0,85] 0,0113 | Nicht zutreffend |
| Hirnmetastasen zu Baseline | | | | | | |
| Ja | 3/15 (20,0) | NE [11,7; NE] | 4/6 (66,7) | 5,9 [4,0; 6,5] | 0,05 [0,01; 0,49] 0,0095 | 0,0262 |
| Nein | 35/202 (17,3) | NE [NE; NE] | 16/104 (15,4) | NE [16,1; NE] | 0,59 [0,32; 1,09] 0,0932 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; | | | | | | |
| KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ ($p=0,0262$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind die Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Tabelle 4-100). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Andere Schmerzen“ des EORTC QLQ-LC13 zur Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind in Abbildung 4-208 und Abbildung 4-209 dargestellt.

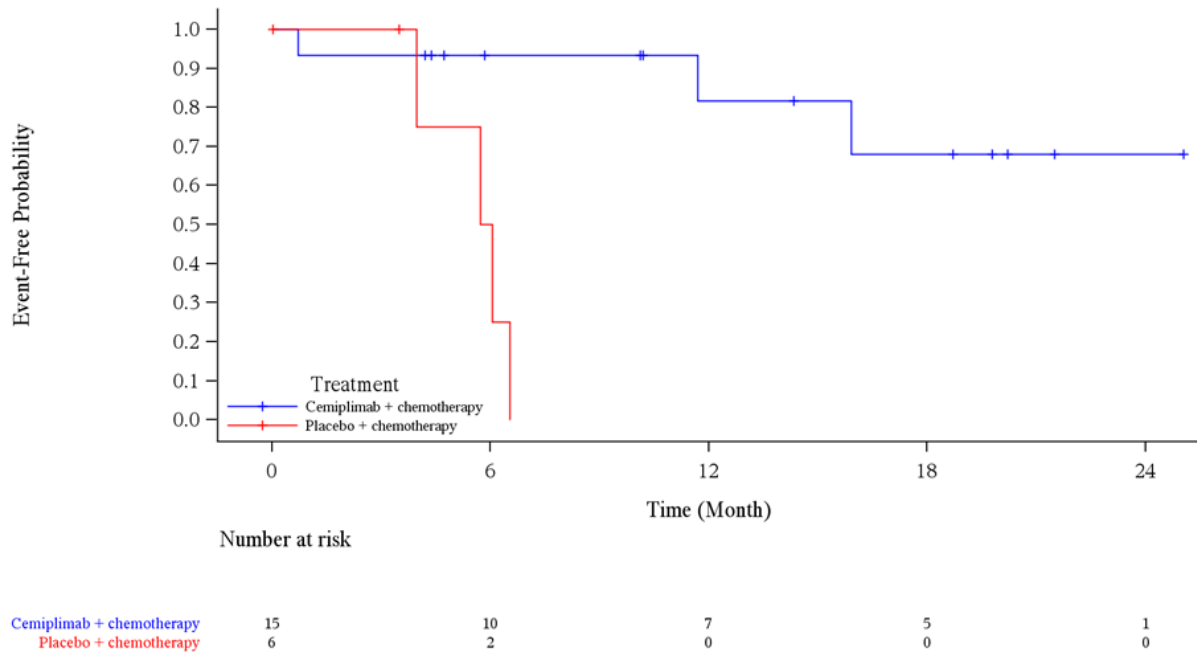


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

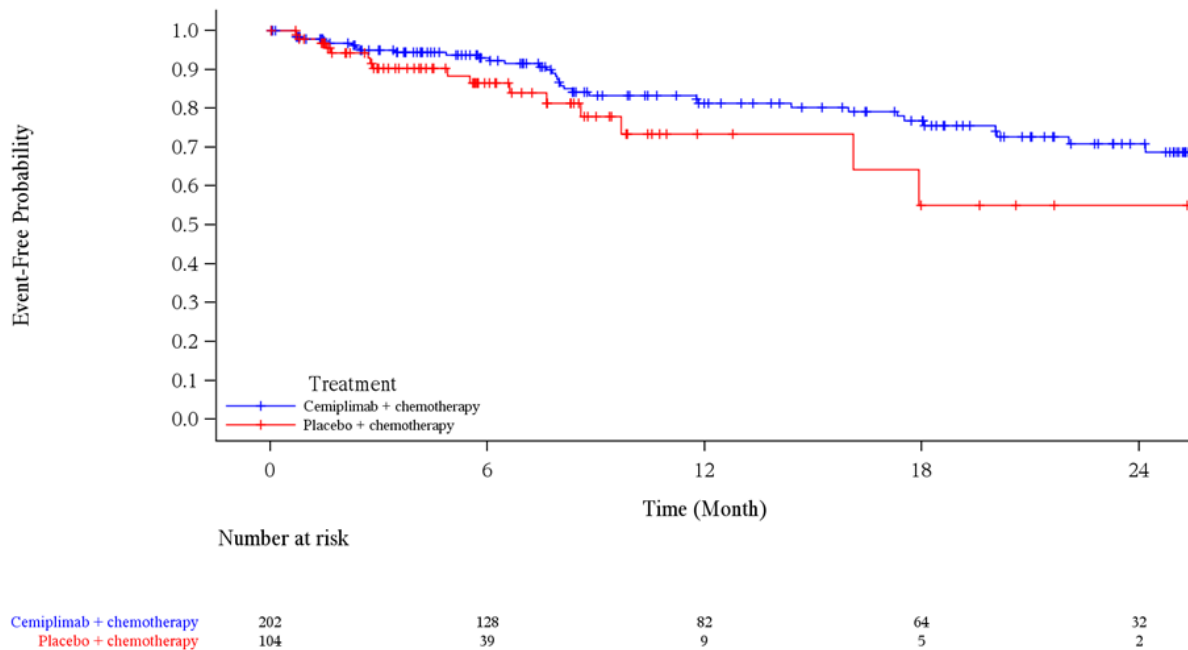


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-LC13 für „Andere Schmerzen“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Symptome des EORTC QLQ-LC13 für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 94/217 (43,3) | 3,5 [2,7; 6,0] | 35/110 (31,8) | 5,9 [2,4; NE] | 1,20 [0,80; 1,78] 0,3791 | Nicht zutreffend |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 76/185 (41,1) | 5,4 [2,9; 11,7] | 29/88 (33,0) | 3,6 [1,8; NE] | 0,85 [0,55; 1,31] 0,4557 | 0,0035 |
| Weiblich | 18/32 (56,3) | 1,6 [0,8; 3,5] | 6/22 (27,3) | NE [2,2; NE] | 3,98 [1,57; 10,11] 0,0037 | |
| Histologie | | | | | | |
| Plattenepithel | 37/95 (38,9) | 11,7 [2,9; NE] | 19/51 (37,3) | 2,2 [1,4; NE] | 0,70 [0,40; 1,23] 0,2158 | 0,0072 |
| Nicht- Plattenepithel | 57/122 (46,7) | 2,9 [1,6; 3,7] | 16/59 (27,1) | 6,5 [3,0; NE] | 1,90 [1,09; 3,30] 0,0240 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 | | | | | | |
| Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. | | | | | | |
| a: Kaplan-Meier-Schätzer | | | | | | |
| b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) | | | | | | |
| c: Zweiseitiger p-Wert | | | | | | |
| d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. | | | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial) | | | | | | |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geschlecht“ ($p=0,0035$) und „Histologie“

($p=0,0072$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Geschlecht“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Männlich“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein. Für das subgruppenbildende Merkmal „Histologie“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Plattenepithel“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Plattenepithel“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-101). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Geschlecht“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-210, Abbildung 4-211, Abbildung 4-212 und Abbildung 4-213 dargestellt.

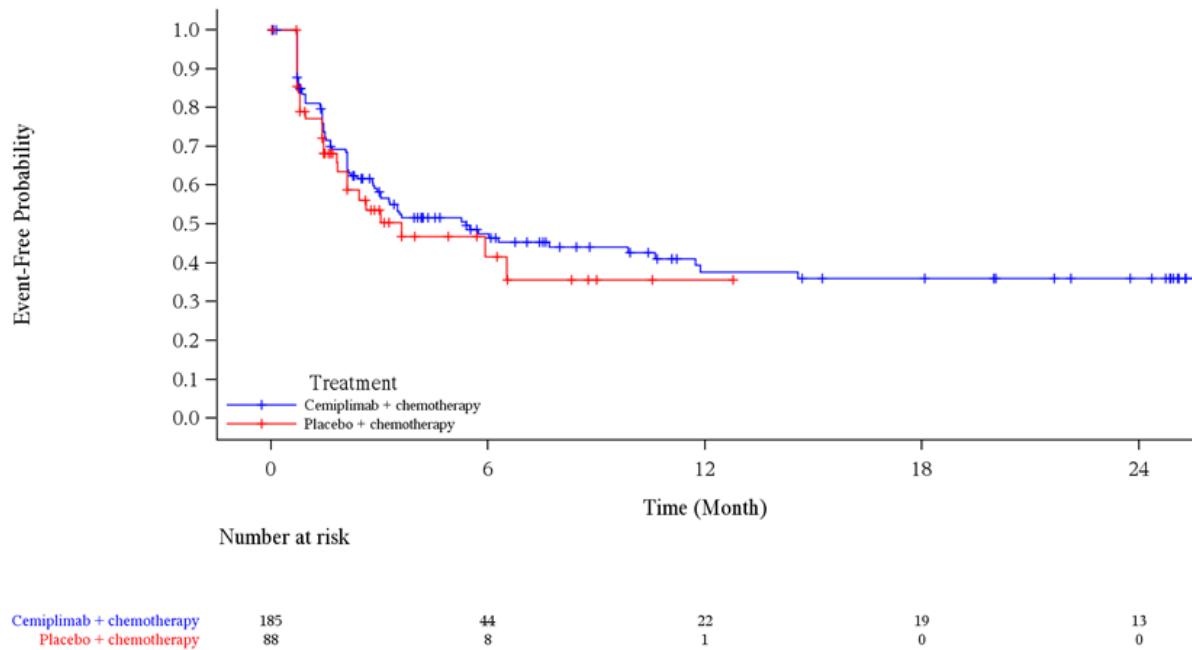


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

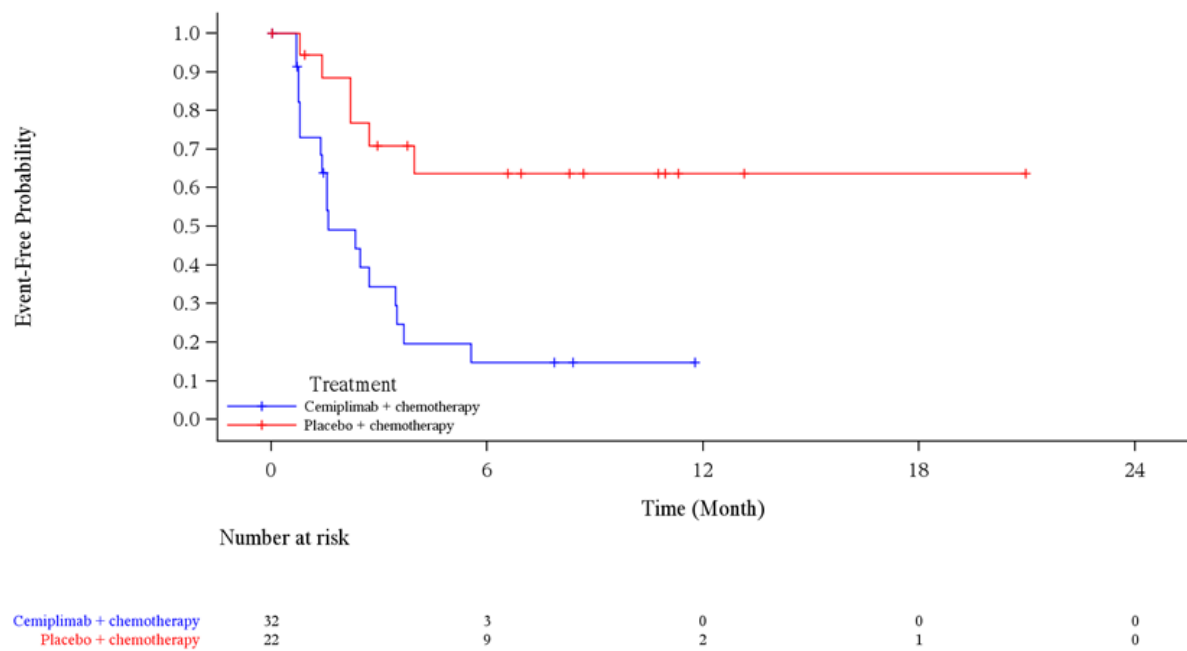


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

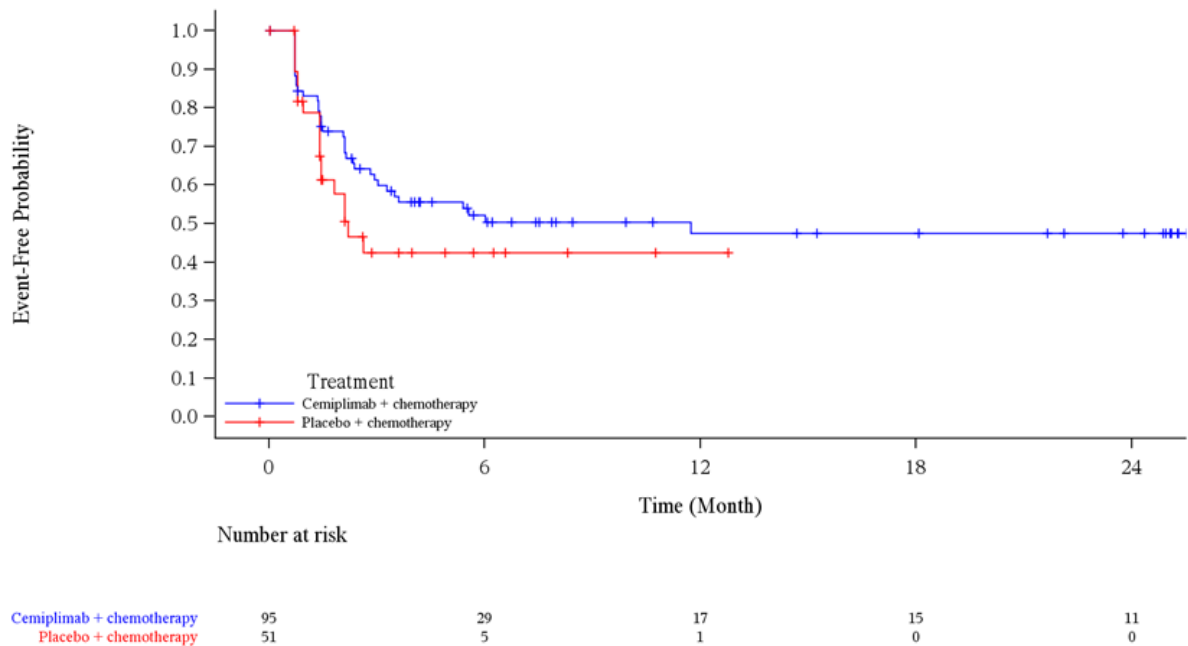


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

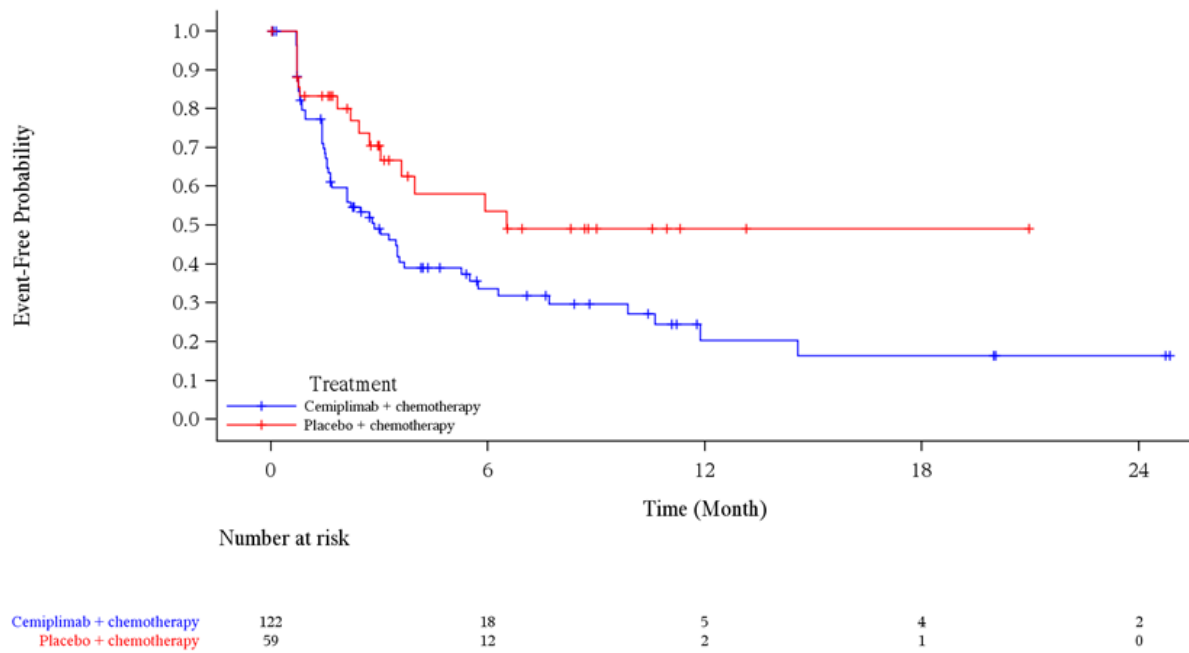


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (NRI) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|-------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 101/217 (46,5) | 1,5 [1,0; 2,2] | 45/110 (40,9) | 1,6 [1,0; 2,4] | 1,16 [0,81; 1,66] 0,4102 | Nicht zutreffend |
| Geschlecht | | | | | | |
| Männlich | 82/185 (44,3) | 1,6 [1,4; 2,6] | 33/88 (37,5) | 1,5 [1,0; 2,3] | 0,99 [0,66; 1,49] 0,9637 | 0,0463 |
| Weiblich | 19/32 (59,4) | 0,8 [0,7; 1,5] | 12/22 (54,5) | 2,4 [0,8; 5,7] | 2,75 [1,23; 6,15] 0,0134 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Geschlecht“ ($p=0,0463$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Geschlecht“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Männlich“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Männlich“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-102). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Geschlecht“ sind in Abbildung 4-214 und Abbildung 4-215 dargestellt.

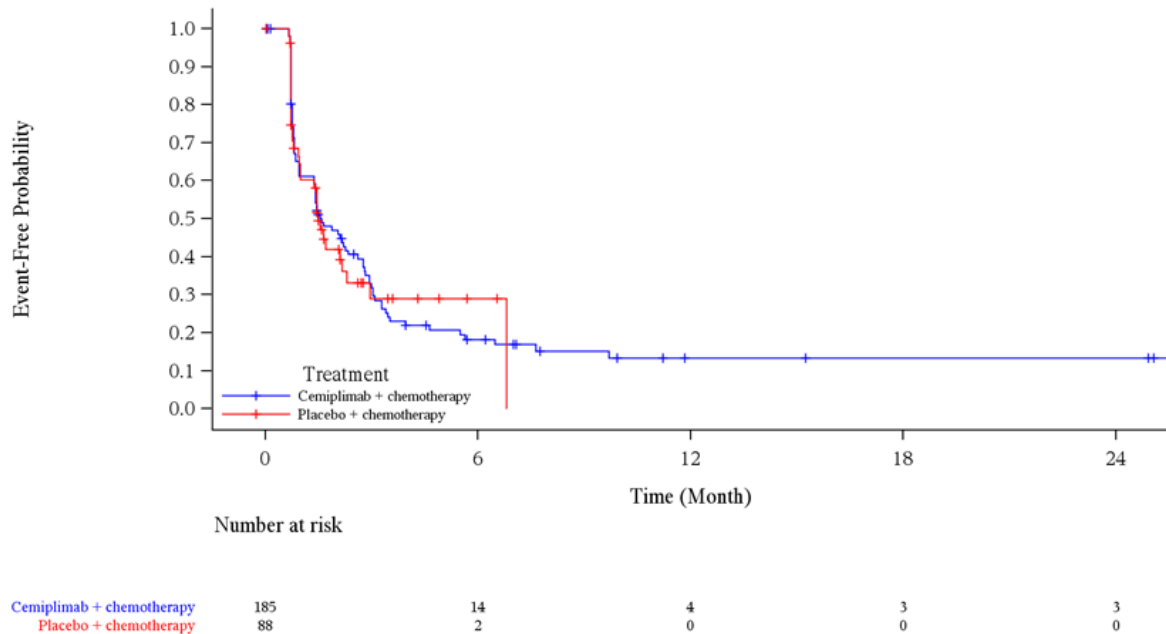


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Männlich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

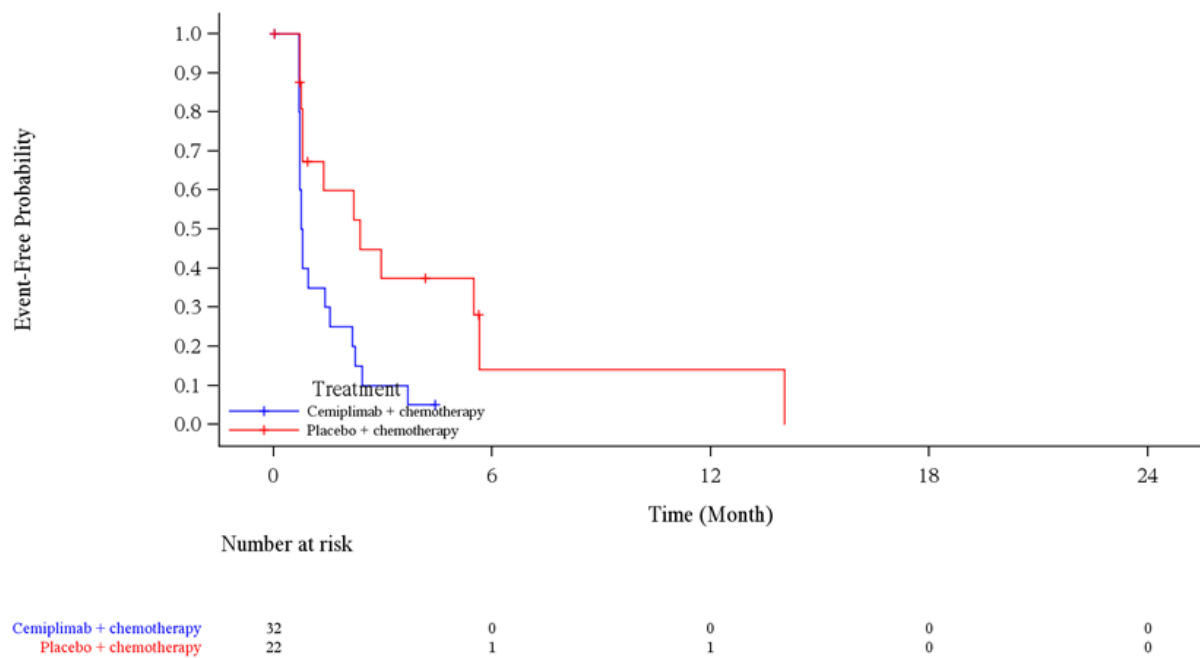


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte (NRI) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geschlecht: Weiblich“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 50/217 (23,0) | 21,0 [20,6; NE] | 24/110 (21,8) | NE [5,5; NE] | 0,82 [0,50; 1,35] 0,4331 | Nicht zutreffend |
| Histologie | | | | | | |
| Plattenepithel | 20/95 (21,1) | NE [18,7; NE] | 14/51 (27,5) | NE [2,9; NE] | 0,44 [0,22; 0,90] 0,0251 | 0,0166 |
| Nicht- Plattenepithel | 30/122 (24,6) | 10,6 [5,8; NE] | 10/59 (16,9) | NE [5,8; NE] | 1,39 [0,68; 2,85] 0,3729 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Histologie“ ($p=0,0166$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Histologie“ zeigte sich für die Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt ein qualitativer Unterschied vor. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht-Plattenepithel“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-103). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Histologie“ sind in Abbildung 4-216 und Abbildung 4-217 dargestellt.

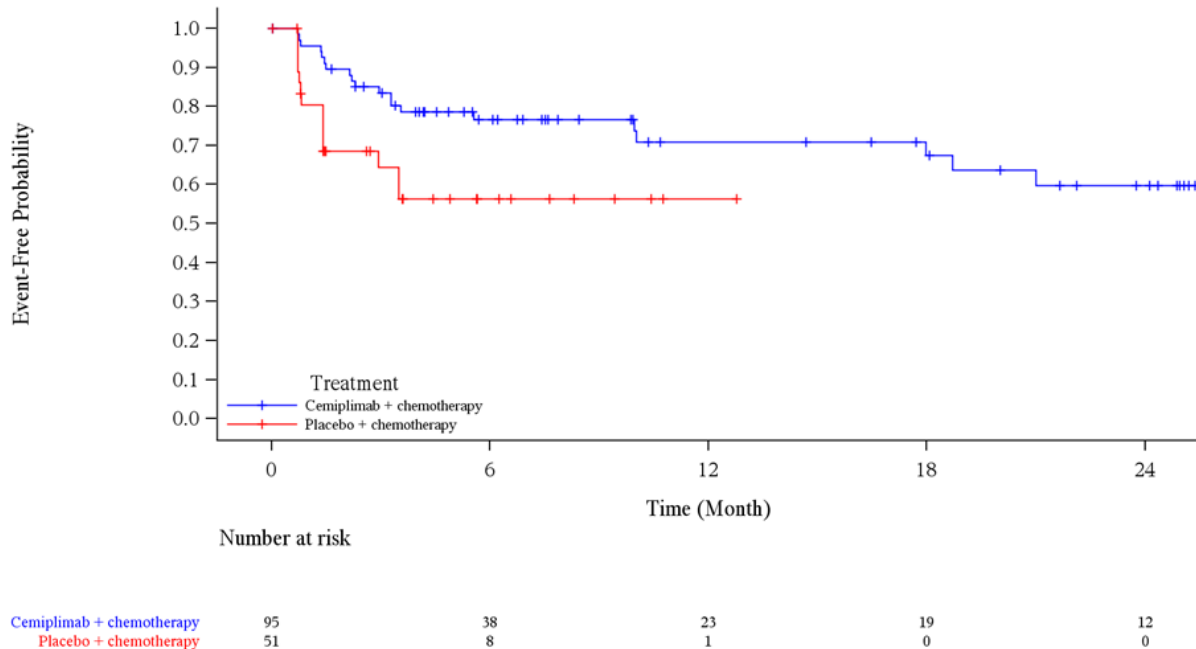


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

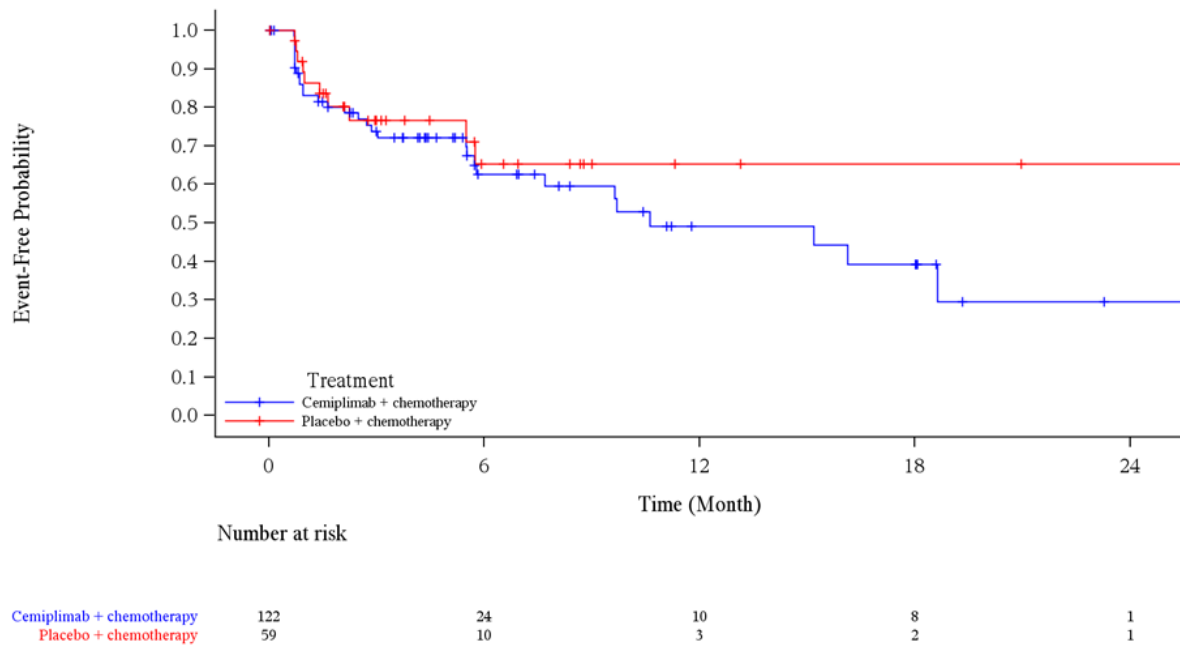


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Histologie: Nicht-Plattenepithel“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Subgruppe | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | |
|---|------------------|--|------------------|--|---|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | n/N (%) | Median (Monate) [95 %-KI] ^a | HR [95 %-KI] ^b p-Wert ^c | p-Wert für Interaktions- test ^d |
| Alle Patienten | 60/217 (27,6) | NE [24,3; NE] | 34/110 (30,9) | 12,8 [7,6; NE] | 0,54 [0,35; 0,84] 0,0067 | Nicht zutreffend |
| Hirnmetastasen zu Baseline | | | | | | |
| Ja | 2/15 (13,3) | NE [NE; NE] | 4/6 (66,7) | 6,8 [1,4; 10,6] | 0,11 [0,02; 0,63] 0,0127 | 0,0285 |
| Nein | 58/202 (28,7) | NE [22,1; NE] | 30/103 (28,8) | 16,1 [7,6; NE] | 0,63 [0,40; 1,00] 0,0485 | |
| Datenschnitt 14. Juni 2022 Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx) c: Zweiseitiger p-Wert d: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b | | | | | | |

Zum Datenschnitt 14. Juni 2022 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ ($p=0,0285$). Für das subgruppenbildende Merkmal „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Ja“ und „Nein“ gleichgerichtet zum Gesamteffekt (Tabelle 4-104). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline“ sind in Abbildung 4-218 und Abbildung 4-219 dargestellt.

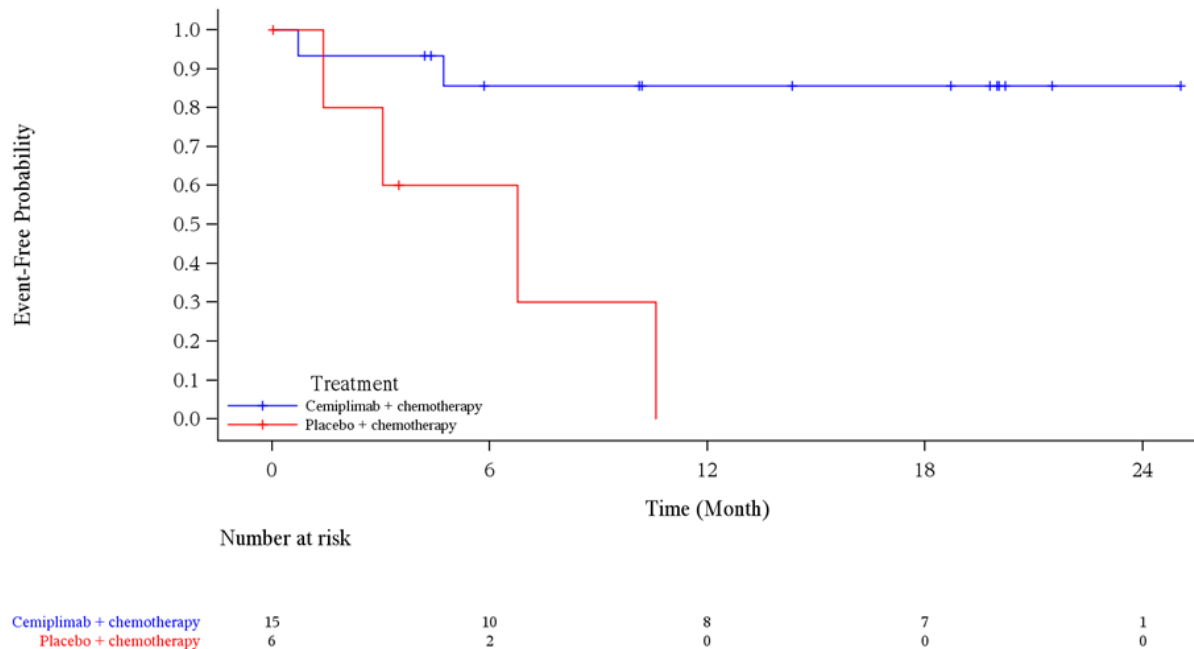


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Hirnmetastasen zu Baseline: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

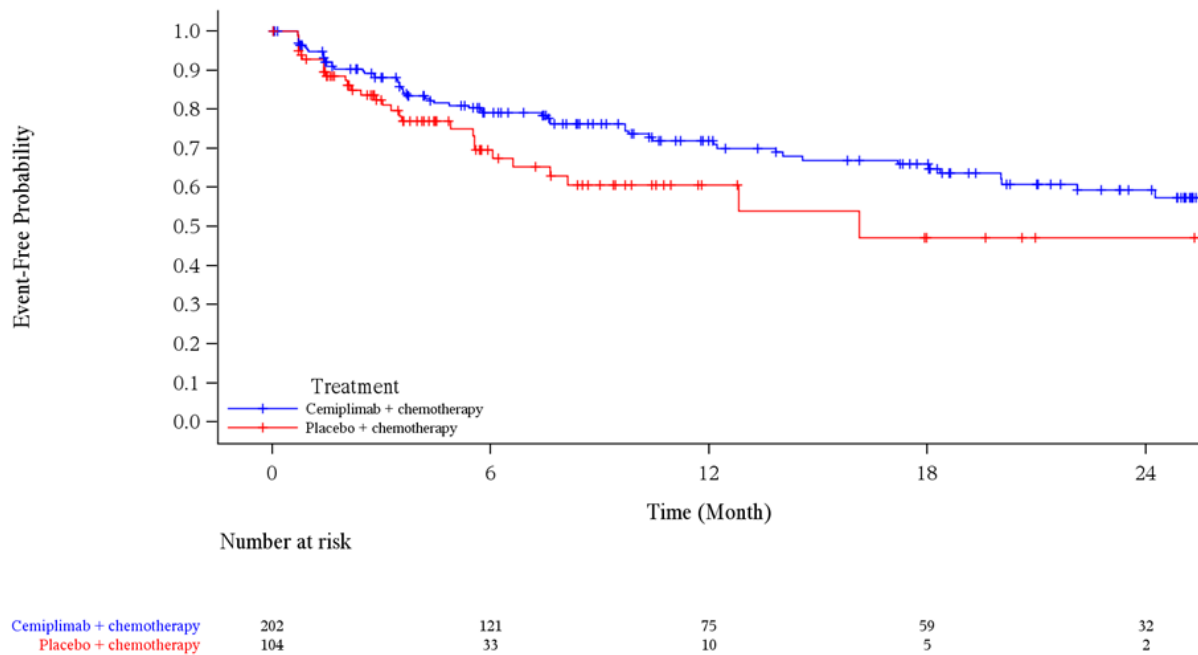


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (LOCF) gegenüber Baseline gemäß EORTC QLQ-C30 für „Physische Funktion“, Subgruppe „Hirnetastasen zu Baseline: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-16113, Teil 2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 14. Juni 2022
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
 Quelle: Regeneron 2023a

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen – RCT

Zum Datenschnitt 14 Juni 2022 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses weder für UE gesamt noch für SUE, schwere UE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für eine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G. Die UE von besonderem Interesse, „Immunvermittelte UE \geq Grad 3“ und „Infusionsbezogene Reaktionen \geq Grad 2“ wurden von jeweils einem Patienten (0,9 %) im Placebo/CTx-Arm berichtet. „Allergische Reaktionen \geq Grad 2“ traten im Placebo/CTx-Arm nicht auf (Tabelle 4-70). Somit entfallen die Subgruppenanalysen für diese UE. Die SOC und PT wurden für die Subgruppenanalysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (UE gesamt, SUE und schwere UE) nicht auf

Interaktionen überprüft, da in der Studie R2810-ONC-16113 die Nebenwirkungen gemäß Studienprotokoll rein deskriptiv betrachtet werden und die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-16113 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-105: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-16113

| Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) | Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat]) |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| ja (Regeneron 2021d) | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022c) EU-CTR (EU-CTR 0000e) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022b) | ja (Gogishvili 2022) | ja (Regeneron 2023a, 2023b) |

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Im AWG des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx, Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder metastasiertem NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, liegen weder für Teilpopulation a, PD-L1-Expression von $\geq 50\%$, noch für Teilpopulation b, PD-L1-Expression von 1 - 49 %, direkt vergleichende Studien gegenüber der jeweiligen ZVT vor. Aus diesem Grund wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 beschriebenen RCT zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie für Teilpopulation a sowie gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx für Teilpopulation b über den Brückenkomparator platinbasierte CTx durchgeführt (Bucher 1997). Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben das Resultat der systematischen Literaturrecherche und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers Version 6.1 (IQWiG 2022).

Die in Abschnitt 4.3.1.1 bereits beschriebene Suche nach RCT mit Cemiplimab in Kombination mit CTx für den adjustierten indirekten Vergleich ohne Einschränkung der Vergleichstherapie wird in diesem Abschnitt 4.3.2.1.1 nachfolgend wiederholt.

Da es sich bei der in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studie R2810-ONC-16113 um die einzige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im betrachteten AWG handelt, war ein adjustierter indirekter Vergleich somit ausschließlich über die Vergleichstherapie der Studie als Brückenkomparator möglich. Daher wurde das Kriterium Vergleichstherapie für RCT mit der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie (Teilpopulation a) und Pembrolizumab in Kombination mit CTx (Teilpopulation b) auf diesen Brückenkomparator eingeschränkt (Tabelle 4-8).

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-106: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|--|-----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| R2810-ONC-16113 | ja | ja | laufend | Studienbeginn: 06. März 2018 (Teil 1) 31. Mai 2019 (Teil 2) Datenschnitte für Wirksamkeit und Sicherheit: 14. Juni 2021 14. Juni 2022 Geplantes Studienende: 28 Juli 2023 | Cemiplimab i.v. 350 mg q3w Paclitaxel + Carboplatin oder Paclitaxel + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin oder Pemetrexed + Cisplatin |
| i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-106 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-106 ist der 15. Februar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-106 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend. | - |

Tabelle 4-108: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die teilweise nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------------|---|
| R2810-ONC-16113 (Teil 1) | Ausschlussgrund 9 (Studienstatus) (siehe Tabelle 4-6) |

Bei der Studie R2810-ONC-16113 handelt es sich um eine zweiteilige, globale, randomisierte Phase III-Studie. Die Ergebnisse von Teil 2 sind Grundlage für den Zulassungsantrag bei der EMA für die Erweiterung des AWG von Cemiplimab bei NSCLC. Somit sind die Ergebnisse von Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im vorliegenden AWG relevant. Die primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit erfolgte mit Datenschnitt 14. Juni 2021. Eine Post-hoc-Analyse zur Aktualisierung der primären Analyse fand mit Datenschnitt 14. Juni 2022 statt. Die EMA berücksichtigte die Daten der Post-hoc-Analyse für die Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG (EMA 2023). Aus diesem Grund werden im Rahmen des Nutzendossiers die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte zum Datenschnitt 14. Juni 2022 herangezogen. Die Daten von Teil 1 der Studie R2810-ONC-16113 wurden von der EMA aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns im Vergleich zu Teil 2 als irrelevant betrachtete (EMA 2023).

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx wurde am 15. Februar 2023 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Tabelle 4-7). Diese ergab 170 Treffer, darunter 42 Duplikate. Von den verbliebenen 128 Treffern wurden 125 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Von den verbleibenden 3 Treffern wurden 2 Publikationen im Volltextscreening anhand des Ausschlussgrunds A2 ausgeschlossen, diese sind in Anhang 4-C (4-C2) gelistet. Somit wurde eine relevante Publikation identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Primärpublikation der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx (Gogishvili 2022). Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-220 aufgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A (4-A2).

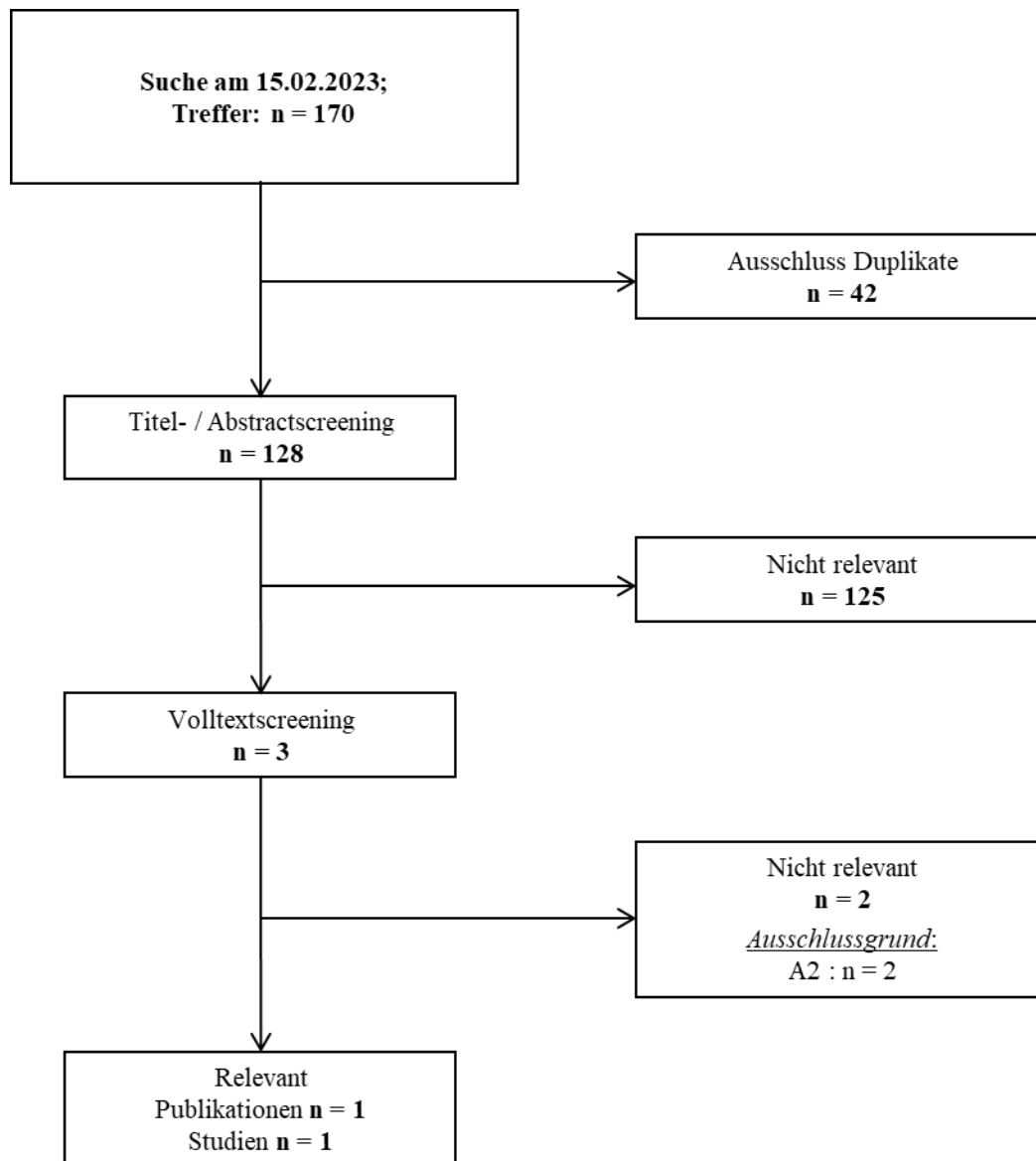


Abbildung 4-220: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich wurde am 15. Februar 2023 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Tabelle 4-8). Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A. Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-221 aufgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Pembrolizumab ergab 3057 Treffer, darunter 753 Duplikate. Von den verbliebenen 2304 Treffern wurden 2257 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Nach Volltextscreening der restlichen 47 Treffer wurden 27 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen, davon jeweils 1 Treffer auf Basis der Ausschlussgründe A3 bzw. A5 und 25 Treffer auf Basis des Ausschlussgrunds A8.

Die im Volltextscreening ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgelistet. Die 20 identifizierten Publikationen sind acht RCT zuzuordnen (Tabelle 4-109):

Tabelle 4-109: In der systematischen Literaturrecherche identifizierte Primärpublikationen für RCT mit der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich

| RCT | Publikationen |
|-----------------------------------|---|
| KEYNOTE 024 | Brahmer 2017; Reck 2016; Reck 2019; Reck 2021; Satouchi 2020 |
| KEYNOTE 042 | de Castro 2022; Mok 2019 |
| KEYNOTE 042 China Extension Study | Wu 2021 |
| KEYNOTE 189 | Gadgeel 2020; Gandhi 2018; Garassino 2020; Rodríguez-Abreu 2021 |
| KEYNOTE 189 Japan Extension Study | Horinouchi 2021 |
| KEYNOTE 021G | Awad 2021; Langer 2016 |
| KEYNOTE 407 | Mazieres 2020; Novello 2023; Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020 |
| KEYNOTE 407 China Extension Study | Cheng 2021 |

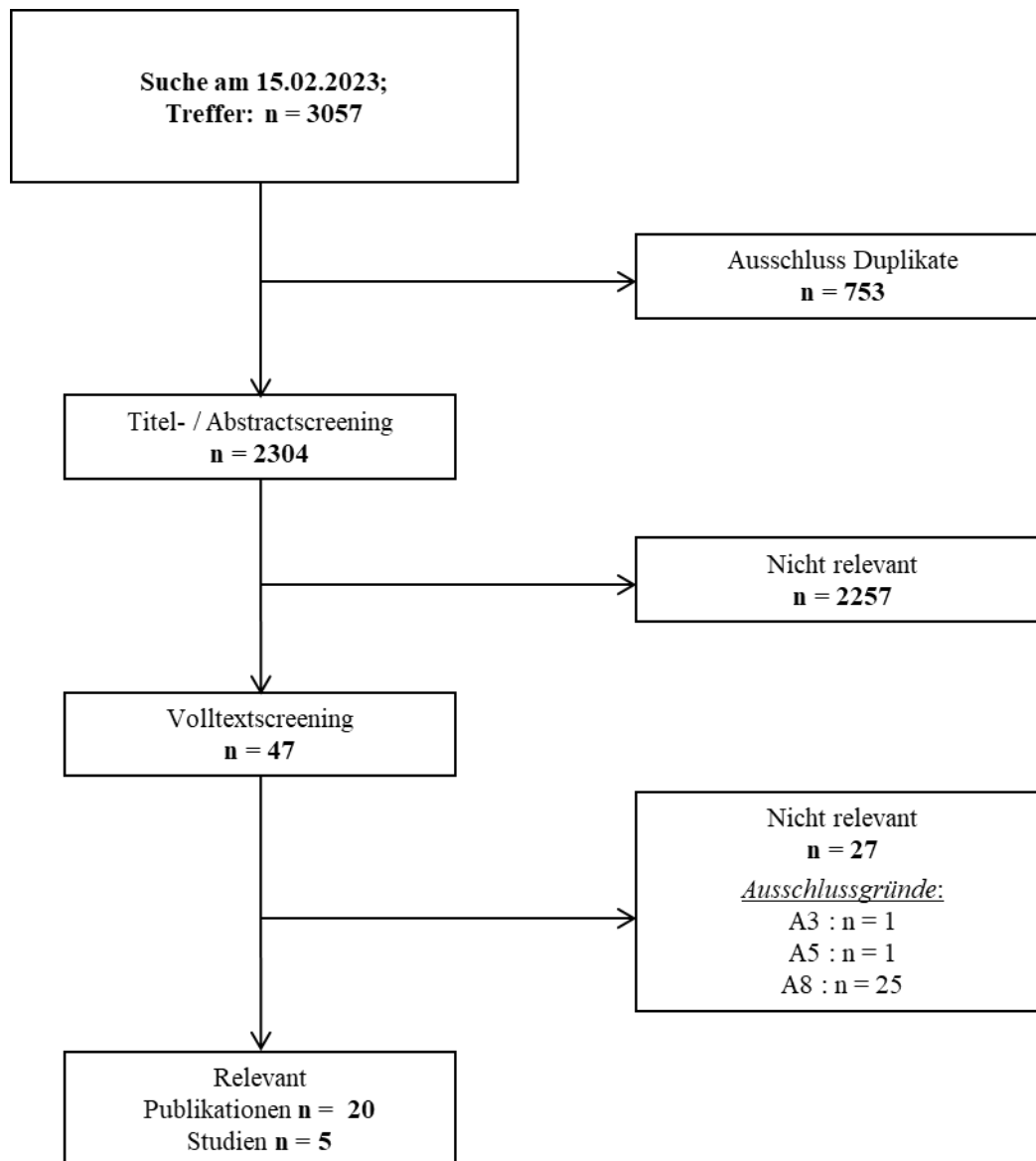


Abbildung 4-221: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie bzw. Pembrolizumab-Kombinationstherapie für den adjustierten indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-106) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine

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

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

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

Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der 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) |
|---|---|---|---|--|
| Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich | | | | |
| R2810-ONC-16113 NCT03409614 2017-001311-36 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022c) EU-CTR (EU-CTR 0000e) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022b) | ja | ja | laufend |
| Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich; PD-L1-Expression von ≥ 50 % | | | | |
| KEYNOTE 024 NCT02142738 2014-000323-25 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022d) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2021b) AMIce (MSD 2022) Clinical Data EMA ^b (EMA 2018) | nein | ja | abgeschlossen |
| KEYNOTE 042 NCT02220894 2014-001473-14 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022e) EU-CTR (EU-CTR 0000d) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022c) AMIce (MSD 2020c) | nein | ja | abgeschlossen |
| KEYNOTE 042 China Extension Study NCT03850444 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022f) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022a) | nein | ja | abgeschlossen |

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

| 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) |
|--|--|---|---|--|
| Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab/CTx) für den adjustierten indirekten Vergleich; PD-L1-Expression von < 50 % | | | | |
| KEYNOTE 189 NCT02578680 2015-003694-15 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2023b) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023c) AMIce (MSD 2020b) | nein | ja | laufend |
| KEYNOTE 189 Japan Extension Study NCT03950674 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2023c) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023d) | nein | ja | laufend |
| KEYNOTE 021G NCT02039674 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2023a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2021a) | nein | ja | abgeschlossen |
| KEYNOTE 407 NCT02775435 2016-000229-38 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022a) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023a) AMIce (MSD 2020a) | nein | ja | laufend |
| KEYNOTE 407 China Extension Study NCT03875092 | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023b) | nein | ja | 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.</p> <p>b: Aufgrund der Nutzungsbedingung für Clinical Data (Suchportal der EMA) wurden die Ergebnisberichte nicht heruntergeladen (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/termsfuse).</p> <p>AMIce: Arzneimittelinformationssystem; CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-110 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-110 ist der 15. Februar 2023.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-106) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-111: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--|---|---|---|
| Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich | | | | |
| R2810-ONC-16113 | --- | ja | ja | ja |
| Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab-Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich; PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ | | | | |
| KEYNOTE 024 | Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) (MSD 2017) IQWiG Nutzenbewertung (A17-06, A17-28) (IQWiG 2017a, 2017b) | nein | ja | ja |

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--|---|---|--|
| KEYNOTE 042 | Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) Dossier, Modul 4 C (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c) | nein | ja | ja |
| KEYNOTE 042 – China Extension Study | --- | nein | ja | ja |
| Suche nach RCT mit der ZVT (Pembrolizumab/CTx) für den adjustierten indirekten Vergleich; PD-L1-Expression von < 50 % | | | | |
| KEYNOTE 189 | Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) | nein | ja | ja |
| KEYNOTE 189 Japan Extension Study | --- | nein | ja | ja |
| KEYNOTE 021G | Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) | nein | ja | ja |
| KEYNOTE 407 | Dossier, Modul 4 C (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c) | 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/Studienresultatendatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| KEYNOTE 407 China Extension Study | --- | nein | ja | ja |
| <p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA CTx: Chemotherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-111 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-111 ist der 15. Februar 2023.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-112: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für den adjustierten indirekten Vergleich

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | Gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den adjustierten indirekten Vergleich | | | | | | |
| R2810-ONC-16113 | ja | ja | nein | ja (Regeneron 2021d) | Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022c) EU-CTR (EU-CTR 0000e) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022b) | ja (Gogishvili 2022) |
| RCT mit der ZVT (Pembrolizumab als Monotherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich, PD-L1-Expression von ≥ 50 % | | | | | | |
| KEYNOTE 024 | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022d) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2021b) AMIce (MSD 2022) Clinical Data EMA (EMA 2018) | ja (Brahmer 2017; Reck 2016; Reck 2019; Reck 2021; Satouchi 2020) Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) (MSD 2017) IQWiG Nutzenbewertung (A17-06, A17-28) (IQWiG 2017a, 2017b) |

| 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]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| KEYNOTE 042 | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022e) EU-CTR (EU-CTR 0000d) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022c) AMIce (MSD 2020c) | ja (de Castro 2022; Mok 2019) Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) Dossier, Modul 4 C (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c) |
| KEYNOTE 042 – China Extension Study | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022f) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022a) | ja (Wu 2021) |

| 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]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| RCT mit der ZVT (Pembrolizumab als Kombinationstherapie) für den adjustierten indirekten Vergleich, PD-L1-Expression von 1 - 49 % | | | | | | |
| KEYNOTE 189 | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2023b) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023c) AMIce (MSD 2020b) | ja (Gadgeel 2020; Gandhi 2018; Garassino 2020; Rodríguez-Abreu 2021) Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) |
| KEYNOTE 189 Japan Extension Study | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2023c) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023d) | ja (Horinouchi 2021) |
| KEYNOTE 021G | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2023a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2021a) | ja (Awad 2021; Langer 2016) Dossier, Modul 4 B (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) |

| 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]) | Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| KEYNOTE 407 | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022a) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023a) AMIce (MSD 2020a) | ja (Mazieres 2020; Novello 2023; Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020); Dossier, Modul 4 C (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c) |
| KEYNOTE 407 China Extension Study | nein | nein | ja | nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGO V 2022b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023b) | ja (Cheng 2021) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>); EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | | | |

Es wurde eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit CTx im vorliegenden AWG identifiziert, die klinische Zulassungsstudie R2810-ONC-16113.

Für die ZVT Pembrolizumab als Monotherapie wurden drei relevante Studien für Teilpopulation a identifiziert, die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sowie die

chinesische Extensionsstudie der KEYNOTE 042. Für Teilpopulation b wurden fünf relevante Studien für die ZVT Pembrolizumab in Kombination mit CTx identifiziert. Dies sind die Studien KEYNOTE 189 mit einer japanischen Extensionsstudie, KEYNOTE 021G und KEYNOTE 407 mit einer chinesischen Extensionsstudie.

Für alle acht Studien konnten Einträge in mehreren Registern und Datenbanken sowie die Primärpublikationen der Studien identifiziert werden. Für die fünf Hauptstudien liegen weitere Publikationen vor. Die Daten dieser Studien wurden zudem für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie (KEYNOTE 024) sowie in Kombination mit CTx (KEYNOTE 189, KEYNOTE 021G und KEYNOTE 407) für die Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC vom Hersteller aufgearbeitet und sind in Form dreier Nutzenbewertungsdossiers verfügbar. Die KEYNOTE 042 wurde in zweien dieser Dossiers vom Hersteller für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen und somit ebenfalls in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt. Die Daten der drei Extensionsstudien liegen nicht in vergleichbar aufbereiteter Form vor. Da die Studien zudem nur Patienten aus China bzw. Japan umfassen, können sie aufgrund potenzieller Unterschiede im Versorgungskontext nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Für Teilpopulation a werden die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für den Vergleich zwischen Cemiplimab/CTx und der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie herangezogen.

Für Teilpopulation b wird für den Vergleich zwischen Cemiplimab/CTx und der ZVT Pembrolizumab/CTx auf Publikationen zu den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 zurückgegriffen, die Studie KEYNOTE 021G bleibt unberücksichtigt. Diese Vorgehensweise erfolgt aufgrund der Einschränkung der Label-Population von Cemiplimab im vorliegenden AWG durch die EMA auf Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen und aufgrund des Umstands, dass die Nutzenbewertungsverfahren in den zugehörigen Modulen 4 B und 4 C des pharmazeutischen Unternehmers keine Endpunktergebnisse für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % berichten (MSD 2019b, 2019a). Für die Studie KEYNOTE 021G existieren darüber hinaus keine Publikationen mit Endpunktergebnissen für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 %. Weitere Details finden sich im nachfolgenden Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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 4-113: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression ≥ 50 %)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|--|--|---|---|---|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche | | | | | | |
| R2810-ONC-16113, Teil 2 | Randomisiert, multizentrisch doppelblind, aktiv kontrolliert, parallel, Phase III | Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, Stadium IIIB oder IIIC, ungeeignet für eine definitive Radiochemotherapie, oder Stadium IV ohne systemische Vorbehandlung des rezidivierten oder metastasierten NSCLC, ohne EGFR-, ALK-, ROS1-Aberration; PD-L1-Expression ≥ 1 % | Cemiplimab/CTx ^a (N=48) Placebo/CTx ^a (N=21) Cemiplimab/CTx ^b (N=35) Placebo/CTx ^b (N=21) | <u>Screening-Phase:</u> bis zu 28 Tage <u>Behandlungsphase:</u> bis zu 108 Wochen oder bis <ul style="list-style-type: none"> • PD • Teilnahmewiderruf • Tod • Inakzeptable Toxizität • Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie <u>Nachbeobachtungsphase:</u> bis zu 28 Wochen, anschließend Überlebens-Follow-up (möglicher Telefonkontakt) alle 3 Monate oder zum Zeitpunkt vorab geplanter Zwischen- und Finalanalysen bis Tod, Loss to follow-up oder Teilnahmewiderruf <u>1. Datenschnitt am 03.01.2021:</u> erste geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 146 Todesfällen (50 %) <u>2. Datenschnitt am 14.06.2021:</u> zweite geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 204 Todesfällen (70 %) – | 74 Zentren in 10 Ländern: China, Georgien, Griechenland, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Thailand, Türkei, Ukraine Studienbeginn: 31. Mai 2019 Geplantes Studienende: 28. Juli 2023 | <u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS, ORR und DOR anhand IRC-Bewertung, patientenberichtete HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, Nebenwirkungen |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|--|--|---|---|--|
| | | | | auf Basis der Ergebnisse als primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt <u>3. Datenschnitt am 14.06.2022:</u> Post-hoc-Analyse der primären Analyse | | |
| Studien mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche (nicht-plattenepitheliale Histologie) | | | | | | |
| KEYNOTE 024 | Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktiv-kontrolliert Cross-Over ^c | Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen ^d | TPC Survey Population der Gesamtstudie ^e : Pembrolizumab-Monotherapie (N=75) Platin-Chemotherapie ^f (N=74) | Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder SOC bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse | 146 Zentren in 16 Ländern: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten Beginn: 05. September 2014 1. Datenschnitt: 09. Mai 2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrte (ORR), Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------|---|---|--|--|---|---|
| KEYNOTE 042 | Randomisiert Phase III Multizentrisch Offen Aktiv-kontrolliert Cross-Over ^c | Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumoren eine positive PD-L1-Expression (TPS ≥ 1 %) und keine EGFR Mutation oder ALK Translokation aufweisen ^d | TPC Survey Population der Gesamtstudie ^e : Pembrolizumab-Monotherapie (N=125) Platin-Chemotherapie ^f (N=124) | Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab oder platinbasierte Chemotherapie bis zum: - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse | 196 Zentren in 32 Ländern: Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam Beginn: 21.11.2014 1. Datenschnitt: 26.02.2018 Finaler Datenschnitt (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung/PFS): 04.09.2018 | <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrates (ORR), Unerwünschte Ereignisse |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|------------------|------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| Studien mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche (platteneitheliale Histologie) | | | | | | |
| KEYNOTE 042 | Siehe vorstehend | | TPC Survey Population der Gesamtstudie ^e : Pembrolizumab (N=57) Platinbasierte Chemotherapie ^h (N=63) | | Siehe vorstehend | |
| <p>a: Für den adjustierten indirekten Vergleich bei nicht-platteneithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden.</p> <p>b: Für den adjustierten indirekten Vergleich bei platteneithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden.</p> <p>c: Patienten im Chemotherapie-Arm konnten bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln (unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte).</p> <p>d: Patienten, die eine neo-adjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erhalten haben.</p> <p>e: Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, wurde die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 024 auf Patienten mit nicht-platteneithelialer Histologie im metastasierenden Stadium und den vor Randomisierung gewählten Therapieoptionen Carboplatin + Pemetrexed und Cisplatin + Pemetrexed eingeschränkt. Des Weiteren werden nur diejenigen Patienten dargestellt, für die auf Basis des TPC Surveys eine begründete Off-Label Anwendung von Carboplatin gemäß AM-RL dokumentiert wurde (MSD 2019a). [Anm. Sanofi: Laut Fließtext auf S. 379 im Pembrolizumab-Modul 4B befanden sich in der Studie KEYNOTE 042 im Pembrolizumab-Arm N=90 Patienten in der TPC Survey Population anstelle der N=125, wie in der entsprechenden Tabelle in Modul 4B angegeben.]</p> <p>f: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 wurde als Standard of Care Chemotherapie patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht-platteneithelialer Histologie konnten nach vier Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen. Für den indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed berücksichtigt (MSD 2019a). [Anm. Sanofi: Laut Fließtext auf S. 379 im Pembrolizumab-Modul 4B befanden sich in der Studie KEYNOTE 042 im CTx-Arm N=86 Patienten in der TPC Survey Population anstelle der N=124, wie in der entsprechenden Tabelle in Modul 4B angegeben.]</p> <p>g: Für den Indirekten Vergleich wurde wegen der Vergleichbarkeit der Studien eine Teilpopulation der gesamten Studienpopulation der Studie [...] KEYNOTE 042 betrachtet. Diese Teilpopulation basiert auf Patienten mit platteneithelialer Histologie im metastasierenden Stadium und den vor Randomisierung gewählten</p> | | | | | | |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---------------|------------|---|--------------------------------|--------------------------------------|--|
| <p>Therapieoptionen Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Des Weiteren werden nur diejenigen Patienten dargestellt, für die auf Basis des TPC Surveys eine begründete Off-Label Anwendung von Carboplatin gemäß AM-RL dokumentiert wurde.</p> <p>h: Im Rahmen der Studie KEYNOTE 042 wurde als Standard of Care Chemotherapie patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Für den Indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Paclitaxel berücksichtigt.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>health-related quality of life</i>); IRC: Unabhängiges Review-Komitee (<i>Independent Review Committee</i>); N: Anzahl der Patienten; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); ORR: Objektive Ansprechrate (<i>objective response rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD: Krankheitsprogression (<i>progressive disease</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; ROS1: C-Ros Onkogen 1; SOC: Standard of Care; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: MSD 2019a, 2019b; Regeneron 2021d, 2023b</p> | | | | | | |

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

Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression 1 - 49 %)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|--|---|--|---|--|---|
| Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche | | | | | | |
| R2810-ONC-16113, Teil 2 | Siehe Tabelle 4-113 | | Cemiplimab/CTx ^a (N=53) Placebo/CTx ^a (N=22) Cemiplimab/CTx ^b (N=49) Placebo/CTx ^b (N=23) | | Siehe Tabelle 4-113 | |
| Studien mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche (nicht-plattenepitheliale Histologie) | | | | | | |
| KEYNOTE 189 | Phase-III Randomisiert Aktivkontrolliert Weltweit Multizentrisch Doppelblind Cross-Over ^c | Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive | TPC Survey Population^d (TPS < 50 %): Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin) (N=162) Platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin) (N=88) | Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie oder platinbasierte Chemotherapie bis zum: - Kompletten Ansprechen und Therapie mit Pembrolizumab für mind. 6 Monate - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen - Schwangerschaft | 143 Zentren in 16 Ländern: Australien (8) Belgien (2) Dänemark (3) Deutschland (11) Finnland (2) Frankreich (6) Großbritannien (7) Irland (5) Israel (6) Italien (12) Japan (4) Kanada (6) Niederlande (3) Österreich (8) Spanien (12) Vereinigte Staaten von Amerika (USA) (48) | <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrare Dauer des Therapieansprechens Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheits-symptomatik mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|---|--|--|--|---|
| | | | | - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten - Noncompliance der Studienteilnehmer - Erreichen von max. 35 Therapiezyklen - Auftreten administrativer Gründe. Patienten, für die ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde, werden entblindet und können mit Pembrolizumab-Monotherapie in einer Crossover Phase weiter behandelt werden. Nachbeobachtung: mind. 30 Tage nach letzter Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von besonderem klinischem Interesse. | 01/2016 – laufend: Studienbeginn: 15.01.2016 Primärer Datenschnitt 08.11.2017 21.09.2018 Ad hoc Auswertung für ASCO 2019 (geplant) ^d | Unerwünschte Ereignisse |
| Studien mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche (platteneitheliale Histologie) | | | | | | |
| KEYNOTE 407 | Phase-III Randomisiert Aktivkontrolliert Weltweit | Erwachsene Patienten mit metastasierendem platteneitheliale | TPC Survey Population^f (TPS < 50 %): Pembrolizumab in Kombination mit | Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin | 125 Zentren in 17 Ländern: Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada Mexiko, | <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------|--|---|---|---|---|---|
| | Multizentrisch Doppelblind Cross-Over ^e | NSCLC ohne vorangegangene systemische Chemotherapie | <p>Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 157</p> <p>Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel - N= 153</p> | <p>und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bis zum:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kompletten Ansprechen - Fortschreiten der Krebserkrankung - Auftreten unzumutbarer Toxizität - Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen - Schwangerschaft - Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten - Noncompliance der Studienteilnehmer - 35 Therapiezyklen erreicht wurden - Administrative Gründe <p>Patienten, für die ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert wurde, werden entblindet und können mit Pembrolizumab-Monotherapie in einer Cross-Over Phase weiter behandelt werden. Nachbeobachtung: mind. 30 Tage nach letzter Studienmedikation zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder nach Therapiewechsel; 90 Tage zur Erhebung von schweren unerwünschten Ereignissen oder</p> | <p>Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten</p> <p>08/2016 – laufend: <u>Studienbeginn:</u> 19.08.2016 <u>Datenschnitt:</u> 03.04.2018</p> | <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrare Dauer des Therapieansprechens Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Krankheits-symptomatik mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS Unerwünschte Ereignisse</p> |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---------------|------------|---|---|--------------------------------------|--|
| | | | | Ereignissen von besonderem klinischem Interesse. | | |
| <p>a: Für den adjustierten indirekten Vergleich bei nicht-plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden.</p> <p>b: Für den adjustierten indirekten Vergleich bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden.</p> <p>c: In den Studien KEYNOTE 189 [...] konnten Patienten im Chemotherapie-Arm bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln: Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie nach Studienbeginn, ausreichende Organfunktion und Laborwerte.</p> <p>d: [Anm. Sanofi: Die Angaben sind dem Pembrolizumab-Dossier 4 B entnommen und entsprechen dem Stand vom 29.03.2019.]</p> <p>e: In der Studie KEYNOTE 407 konnten Patienten im Chemotherapie-Arm bei bestätigter Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln: Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≤ 1, keine neu aufgetretenen oder progredienten Hirnmetastasen, ECOG Leistungsstatus 0 oder 1, Patient erhielt keine andere Therapie außer der systemischen Chemotherapie im Rahmen der Studie, Patient erhielt keine palliative Strahlentherapie für mindestens 7 Tage vor der ersten Dosis nach dem Wechsel auf Pembrolizumab-Monotherapie, ausreichende Organfunktion und Laborwerte.</p> <p>f: Aus der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 407 wurde lediglich die Teilpopulation mit PD-L1 TPS $< 50\%$ (inkl. Nicht-Expriemerer) für die hier dargestellten Ergebnisse betrachtet. Ferner wurden diese Teilpopulationen auf die jeweilige TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) eingeschränkt.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>anaplastic lymphoma kinase</i>); ASCO: American Society of Clinical Oncology; CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; N: Anzahl der Patienten; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TPC: Treatment of Physician’s Choice; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: MSD 2019a, 2019b; Regeneron 2021d, 2023b</p> | | | | | | |

Tabelle 4-115: Charakterisierung der Interventionen – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab als Monotherapie | Placebo ^a /CTx | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|-------------------------|---|--|--|---|
| R2810-ONC-16113, Teil 2 | Cemiplimab 350 mg i.v. 36 Zyklen à 21 Tage + CTx Therapieregimes nebenstehend 4 Zyklen à 21 Tage | Nicht untersucht | CTx ^b : Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v. oder Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. 4 Zyklen à 21 Tage Placebo 36 Zyklen à 21 Tage | Infusionen jeweils an Tag 1 Pemetrexed- Kombinationen nur bei nicht- platteneithelialer Histologie erlaubt. Verbindliche Erhaltungstherapie für Kombinationen mit Pemetrexed: Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. q3w an Tag 1, entsprechend Fachinformation und Leitlinien Entblindung der Patienten mit PD entsprechend den RECIST 1.1-Kriterien |
| KEYNOTE 024 | Nicht untersucht | Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Aufreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. | Platinbasierte Kombinationschemo- therapie ^c : - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6) - Cisplatin 75 mg/m ² als über 6- bis 8-stündige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m ² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung mit Chemotherapien erfolgte bis zum | <u>Begleitmedikationen</u> , die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von uner- |

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

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab als Monotherapie | Placebo ^a /CTx | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|------------------|---|---|--|
| | | | Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität. | wünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren. |
| KEYNOTE 042 | Nicht untersucht | Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen, oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. | Platinbasierte Kombinationschemotherapie ^d : - Carboplatin als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen (Dosierung von AUC abhängig: 5 oder 6) - Pemetrexed 500 mg/m ² als 10-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Paclitaxel 200 mg/m ² als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus Behandlung mit Platin-Chemotherapien erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität. | <u>Begleitmedikationen</u> , die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase: - Andere Immuntherapien als Pembrolizumab - Andere Chemotherapien - Andere zu untersuchende Medikationen als Pembrolizumab - Operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie - Bisphosphonate oder anti-RANKL-Inhibitoren |
| a: Placebo ausschließlich in Studie R2810-ONC-16113. b: Für den adjustierten indirekten Vergleich bei nicht-plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich bei plattenepithelialer Histologie | | | | |

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

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab als Monotherapie | Placebo ^a /CTx | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|----------------|--------------------------------|---------------------------|---|
| <p>wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden.</p> <p>c: [...] Für den indirekten Vergleich wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed berücksichtigt.</p> <p>d: [...] Für den Indirekten Vergleich [Anm. Sanofi: (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)] wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Pemetrexed berücksichtigt. Für den Indirekten Vergleich [Anm. Sanofi: (bei plattenepithelialer Histologie)] wurden wegen der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators lediglich die Therapieoptionen Carboplatin + Paclitaxel berücksichtigt.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; i.v.: intravenös; min: Minute; PD: Krankheitsprogression (<i>progressive disease</i>); RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</p> <p>Quelle: MSD 2019a, 2019b; Regeneron 2021d, 2023b</p> | | | | |

Tabelle 4-116: Charakterisierung der Interventionen – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche (PD-L1-Expression 1 - 49 %)

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab/CTx | Placebo/CTx | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|-------------------------|--|-------------------|---|---|
| R2810-ONC-16113, Teil 2 | Cemiplimab 350 mg i.v. 36 Zyklen à 21 Tage + CTx Therapieregimes nebenstehend 4 Zyklen à 21 Tage | Nicht untersucht | CTx ^a : Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v. oder Paclitaxel 200 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. + Cisplatin 75 mg/m ² i.v. 4 Zyklen à 21 Tage | Infusionen jeweils an Tag 1 Pemetrexed-Kombinationen nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie erlaubt. Verbindliche Erhaltungstherapie für Kombinationen mit Pemetrexed: Pemetrexed 500 mg/m ² i.v. q3w an Tag 1, entsprechend Fachinformation und Leitlinien Entblindung der Patienten mit PD entsprechend den RECIST 1.1-Kriterien |

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab/ CTx | Placebo/CTx | ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|----------------|------------------|---|---|---|
| | | | Placebo 36 Zyklen à 21 Tage | |
| KEYNOTE 189 | Nicht untersucht | Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin- Chemotherapie: - Pembrolizumab 200 mg als 30- minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m ² als 10- minütige Infusion alle drei Wochen und - Cisplatin 75mg/m ² oder Carboplatin AUC 5 als 30- bis 60- minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen. Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkur- renter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studien-teilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkei- ten oder aus | Platinbasierte Chemotherapie: - Placebo-Lösung als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Pemetrexed 500 mg/m ² als 10- minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen - Cisplatin 75mg/ m ² oder Carboplatin AUC 5 als 30- bis 60-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auf- treten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studien- teilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennot- | <u>Begleitmedikationen</u> , die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind <u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während des Screenings, der Behandlungs-, Cross- Over- oder Zweite Studienphase: - Andere systemische oder biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immuntherapien - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von Unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapien. |

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab/ CTx | Placebo/CTx | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|----------------|------------------|--|--|--|
| | | administrativen Gründen. | wendigkeiten oder aus administrativen Gründen. | |
| KEYNOTE 407 | Nicht untersucht | <p>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen - Paclitaxel 200 mg/m² als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² als 30-minütige i. v. Infusion alle am ersten, achten und 15. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. <p>Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des</p> | <p>Placebo in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo Lösung als 30-minütige intra-venöse Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Carboplatin AUC6 (max. 900 mg) als 15- bis 60-minütige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus - Paclitaxel 200 mg/m² als 3-stündige Infusion am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen oder nab-Paclitaxel 100 mg/m² als 30-minütige i. v. Infusion am ersten, achten und 15. Tag eines 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. <p>Behandlung bis zu maximal 35 Behandlungszyklen, zum Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die eine Weiterbehandlung verhindern, bis zum</p> | <p><u>Begleitmedikationen</u>, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während des Screenings, der Behandlungs-, Cross-Over- oder Second course-phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andere systemische Chemotherapie oder systemische biologische Therapien - Andere Chemo- oder Immuntherapien - Andere Prüfsubstanzen als Pembrolizumab - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung) ausgenommen für die Behandlung von unerwünschten Ereignissen oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie |

| Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab/ CTx | Placebo/CTx | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|---|----------------|--|---|---|
| | | Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studien-teilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen. | Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, aufgrund einer Schwangerschaft der Studien-teilnehmerin, Noncompliance mit den Studiennotwendigkeiten oder aus administrativen Gründen. | |
| <p>a: Für den adjustierten indirekten Vergleich bei nicht-plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die vor Randomisierung einer CTx-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; i.v.: intravenös; min: Minute; nab: Nanoparticle bound; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); PD: Krankheitsprogression (<i>progressive disease</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</p> <p>Quelle: MSD 2019a, 2019b; Regeneron 2021d, 2023b</p> | | | | |

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden vier adjustierte indirekte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx auf Basis der Studie R2810-ONC-16113 (Datenschnitt 14. Juni 2022) und der jeweiligen ZVT über den Brückenkomparator platinbasierte CTx für folgende Teilpopulationen durchgeführt:

Teilpopulation a: PD-L1-Expression ≥ 50 %

- Teilpopulation a1: nicht-plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- Teilpopulation a2: plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Teilpopulation b: PD-L1-Expression 1 - 49 %

- Teilpopulation b1: nicht-plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin

- Teilpopulation b2: plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Ad Teilpopulation a1: Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie wurden die Studien KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) und KEYNOTE 042 (Datenschnitt 28. Februar 2018) herangezogen. Die Ergebnisse der beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ (MSD 2019a) für einen indirekten Vergleich mit der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkompator platinbasierte CTx in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Zur Ermöglichung des indirekten Vergleichs wurde die ITT-Population der beiden KEYNOTE-Studien auf Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einer zuvor zugewiesenen CTx, bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 024) bzw. Carboplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 042), eingeschränkt (MSD 2019a).

Für den adjustierten indirekten Vergleich im Rahmen dieses Nutzendossiers werden einerseits die Ergebnisse einer Teilpopulation des FAS der Studie R2810-ONC-16113 herangezogen, und zwar derjenigen Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$, nicht-plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugeordneten CTx-Regime aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin, sowie andererseits die mittels einer Meta-Analyse zusammengeführten Ergebnisse der beiden KEYNOTE-Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042.

Ad Teilpopulation a2: Die Studie KEYNOTE 042 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ebenfalls für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)“ (MSD 2019b) für einen indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkompator CTx berücksichtigt. Zu diesem Zweck wurde die ITT-Population der Studie auf Patienten mit plattenepithelialer Histologie und einem vor der Randomisierung zugewiesenen CTx-Regime aus Carboplatin + Paclitaxel eingeschränkt (MSD 2019b).

Für den adjustierten indirekten Vergleich im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Ergebnisse einer Teilpopulation des FAS der Studie R2810-ONC-16113, und zwar derjenigen Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$, plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugeordneten CTx-Regime aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin, den Ergebnissen der vorstehend beschriebenen Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042 gegenübergestellt.

Ad Teilpopulation b1: Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx stand die Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt 08. November 2017) zur Verfügung. Die Studie wurden vom pharmazeutischen

Unternehmer in der im Abschnitt zu Teilpopulation a1 beschriebenen Nutzenbewertung für den direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx und der ZVT Placebo/CTx herangezogen. Es wurden ausschließlich diejenigen Patienten der ITT-Populationen einbezogen, die eine PD-L1-Expression von < 50 % und ein NSCLC Stadium IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie aufwiesen sowie ein CTx-Regime aus Carboplatin / Cisplatin und Pemetrexed erhielten (MSD 2019a).

Für den adjustierten indirekten Vergleich im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Ergebnisse einer Teilpopulation des FAS der Studie R2810-ONC-16113, und zwar derjenigen Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 %, nicht-plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugeordneten CTx-Regime aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin, dem Ergebnis der Studie KEYNOTE 189 gegenübergestellt. Hierzu werden die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes OS für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 189 entnommen. Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline werden aus Modul 4 B der Studie für die Teilpopulation mit PD-L1-Expression von < 50 % berücksichtigt, da die zugehörigen Publikationen Baseline-Charakteristika ausschließlich für die Gesamtpopulation, d.h., unabhängig von der PD-L1-Expression, wiedergeben.

Bei den Publikationen, die den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab/CTx und Pembrolizumab/CTx über den Brückenkomparator platinbasierte CTx für den Endpunkt OS ermöglichen, handelt es sich um:

- Gandhi 2018: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Primärpublikation)
- Rodríguez-Abreu 2021: Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189 (zur Bestätigung der Robustheit der Daten aus der Primärpublikation)

Ad Teilpopulation b2: Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx wurde die Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt 03. April 2018) berücksichtigt. Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer in der unter im Abschnitt zu Teilpopulation a2 beschriebenen Nutzenbewertung für den direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx und der ZVT Placebo/CTx herangezogen. Es wurden ausschließlich diejenigen Patienten der ITT-Population einbezogen, die ein CTx-Regime bestehend aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten (MSD 2019b).

Für den adjustierten indirekten Vergleich im Rahmen dieses Nutzendossiers werden die Ergebnisse einer Teilpopulation des FAS der Studie R2810-ONC-16113, und zwar derjenigen Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 %, plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugeordneten CTx-Regime aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin, den Ergebnissen der vorstehend beschriebenen Teilpopulation der Studie

KEYNOTE 407 gegenübergestellt. Hierzu werden die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunktes OS für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 407 entnommen. Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline werden aus Modul 4 C der Studie für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von < 50 % berücksichtigt, da die zugehörigen Publikationen Baseline-Charakteristika ausschließlich für die Gesamtpopulation, d.h., unabhängig von der PD-L1-Expression, wiedergeben.

Bei den Publikationen, die den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab/CTx und Pembrolizumab/CTx über den Brückenkomparator platinbasierte CTx für den Endpunkt OS ermöglichen, handelt es sich um:

- Paz-Ares 2018: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell-Lung Cancer (Primärpublikation)
- Paz-Ares 2020: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407 (zur Bestätigung der Robustheit der Daten aus der Primärpublikation)

4.3.2.1.2.2 Patientencharakteristika zu Baseline

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der vier Teilpopulationen zu Studienbeginn aus der Studie R2810-ONC-16113 sowie den jeweils berücksichtigten KEYNOTE-Studien sind Tabelle 4-117, Tabelle 4-118, Tabelle 4-119 und Tabelle 4-120 zu entnehmen.

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression \geq 50 %, nicht-platteneitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042 | |
|------------------------|------------------------------|-----------------------|---|----------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=48) | Placebo/CTx (N=21) | Pembrolizumab- Monotherapie (N=165) | CTx (N=160) |
| Alter (Jahre) | | | | |
| MW (StD) | 61,8 (9,83) | 63,3 (9,53) | 62,7 (10,6) | 63,7 (9,8) |
| Median | 63,0 | 63,0 | 63,0 | 64,0 |
| (Min : Max) | (39 : 82) | (43 : 84) | (25,0 : 90,0) | (40,0 : 87,0) |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 41 (85,4) | 15 (71,4) | 99 (60,0) | 94 (58,8) |
| Weiblich | 7 (14,6) | 6 (28,6) | 66 (40,0) | 66 (41,3) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Weiß | 35 (72,9) | 17 (81,0) | 115 (69,7) | 109 (68,1) |
| Asiatisch / Nicht weiß | 13 (27,1) | 4 (19,0) | 50 (30,3) | 51 (31,9) |

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042 | |
|--|------------------------------|---------------------------|--|----------------------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=48) | Placebo/CTx (N=21) | Pembrolizumab- Monotherapie (N=165) | CTx (N=160) |
| Geografische Region, n (%) | | | | |
| Europa | 35 (72,9) | 17 (81,0) | k.A. | k.A. |
| Asien | 13 (27,1) | 4 (19,0) | k.A. | k.A. |
| EU | k.A. | k.A. | 65 (39,4) | 55 (34,4) |
| Nicht-EU | k.A. | k.A. | 100 (60,6) | 105 (65,6) |
| ECOG-PS, n (%) | | | | |
| 0 | 18 (37,5) | 5 (23,8) | 50 (30,3) | 53 (33,1) |
| 1 | 30 (62,5) | 16 (76,2) | 114 (69,1) | 107 (66,9) |
| 2 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,6) | 0 (0,0) |
| Raucher-Status, n (%) | | | | |
| Aktive/r Raucher/in | 17 (35,4) | 6 (28,6) | 26 (15,8) | 21 (13,1) |
| Ehemalige/r Raucher/in | 26 (54,2) | 9 (42,9) | 114 (69,1) | 100 (62,5) |
| Nie-Raucher/in | 5 (10,4) | 6 (28,6) | 25 (15,2) | 39 (24,4) |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | | | | |
| IIIB | 6 (12,5) | 1 (4,8) | 0 (0,0) | 1 (0,6) |
| IIIC | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| IV | 42 (87,5) | 20 (95,2) | 165 (100,0) | 159 (99,4) |
| Hirnmetastasen, n (%) | | | | |
| Ja | 7 (14,6) | 3 (14,3) | 15 (9,1) | 11 (6,9) |
| Nein | 41 (85,4) | 18 (85,7) | 150 (90,9) | 149 (93,1) |
| Histologie/Zytologie, n (%) | | | | |
| Nicht-Plattenepithel | 48 (100,0) | 21 (100,0) | 165 (100,0) | 160 (100,0) |
| Adenokarzinom | 46 (95,8) | 20 (95,2) | 147 (89,1) | 139 (86,9) |
| Großzelliges Karzinom | 1 (2,1) | 1 (4,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nicht spezifiziert | 1 (2,1) | 0 (0,0) | 7 (4,2) | 7 (4,4) |
| Andere | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 11 (6,7) | 14 (8,8) |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate) | | | | |
| MW (StD) | 1,4 (0,72) ^a | 2,0 (2,92) ^a | 5,7 (13,7) ^b | 4,3 (18,8) ^b |
| Median | 1,5 ^a | 1,4 ^a | 1,6 ^b | 1,6 ^b |
| (Min : Max) | (0,6 : 3,9) ^a | (0,6 : 14,5) ^a | (0,1 : 115,7) ^b | (0,4 : 230,8) ^b |
| <p>a: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375. b: Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EU: Europäische Union; k.A. keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b</p> | | | | |

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression ≥ 50 %, plattenepitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Studie KEYNOTE 042 | |
|---|------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=35) | Placebo/CTx (N=21) | Pembrolizumab- Monotherapie (N=57) | CTx (N=63) |
| Alter (Jahre) | | | | |
| MW (StD) | 63,5 (6,04] | 60,2 (7,87) | 64,4 (9,0) | 62,6 (8,1) |
| Median | 63,0 | 61,0 | 66,0 | 64,0 |
| (Min : Max) | (47 : 79) | (39 : 71) | (45,0 : 89,0) | (41,0 : 81,0) |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 33 (94,3) | 18 (85,7) | 46 (80,7) | 50 (79,4) |
| Weiblich | 2 (5,7) | 3 (14,3) | 11 (19,3) | 13 (20,6) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Weiß | 35 (100,0) | 21 (100,0) | 42 (73,7) | 47 (74,6) |
| Asiatisch / Nicht weiß | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 15 (26,3) | 16 (25,4) |
| Geografische Region, n (%) | | | | |
| Europa | 35 (100,0) | 21 (100,0) | k.A. | k.A. |
| Asien | 0 (0,0) | 0 (0,0) | k.A. | k.A. |
| EU | k.A. | k.A. | 20 (35,1) | 12 (19,0) |
| Nicht-EU | k.A. | k.A. | 37 (77,2) | 51 (81,0) |
| ECOG-PS, n (%) | | | | |
| 0 | 1 (2,9) | 0 (0,0) | 14 (24,6) | 15 (23,8) |
| 1 | 34 (97,1) | 21 (100,0) | 43 (75,4) | 48 (76,2) |
| Raucher-Status, n (%) | | | | |
| Aktive/r Raucher/in | 21 (60,0) | 12 (57,1) | 17 (29,8) | 20 (31,7) |
| Ehemalige/r Raucher/in | 11 (31,4) | 6 (28,6) | 33 (57,9) | 35 (55,6) |
| Nie-Raucher/in | 3 (8,6) | 3 (14,3) | 7 (12,3) | 8 (12,7) |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | | | | |
| IIIB | 3 (8,6) | 5 (23,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| IIIC | 2 (5,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| IV | 30 (85,7) | 16 (76,2) | 57 (100,0) | 63 (100,0) |
| Hirnmetastasen, n (%) | | | | |
| Ja | 1 (2,9) | 0 (0,0) | 2 (3,5) | 2 (3,2) |
| Nein | 34 (97,1) | 21 (100,0) | 55 (96,5) | 61 (96,8) |
| Histologie/Zytologie, n (%) | | | | |
| Plattenepithel | 35 (100,0) | 21 (100,0) | 57 (100,0) | 63 (100,0) |
| Zeit zwischen Erstdiag-nose und Randomisierung (Monate) | | | | |
| MW (StD) | 5,0 (13,32) ^a | 3,7 (7,30) ^a | 2,2 (3,0) ^b | 3,3 (6,0) ^b |
| Median | 1,5 ^a | 1,6 ^a | 1,4 ^b | 1,3 ^b |
| (Min : Max) | (0,7 : 72,0) ^a | (0,5 : 34,6) ^a | (0,5 : 20,5) ^b | (0,5 : 39,3) ^b |

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

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Studie KEYNOTE 042 | |
|---|------------------------------|-----------------------|--|---------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=35) | Placebo/CTx (N=21) | Pembrolizumab- Monotherapie (N=57) | CTx (N=63) |
| a: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375. b: Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten). | | | | |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EU: Europäische Union; k.A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) | | | | |
| Quelle: MSD 2019b; Regeneron 2023b | | | | |

Tabelle 4-119: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-platteneitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Studie KEYNOTE 189 ^a | |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=53) | Placebo/CTx (N=22) | Pembrolizumab/ CTx (N=162) | Placebo/CTx (N=88) |
| Alter (Jahre) | | | | |
| MW (StD) | 58,9 (11,09) | 59,0 (10,40) | 61,8 (9,6) | 61,6 (8,8) |
| Median | 61,0 | 60,5 | 63,5 | 62,0 |
| (Min : Max) | 25 : 79 | 34 : 79 | 35,0 : 81,0 | 34,0 : 81,0 |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 40 (75,5) | 15 (68,2) | 103 (63,6) | 49 (55,7) |
| Weiblich | 13 (24,5) | 7 (31,8) | 59 (36,4) | 39 (44,3) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Weiß | 39 (73,6) | 18 (81,8) | 150 (92,6) | 81 (92,0) |
| Asiatisch / Nicht-weiß | 14 (26,4) | 4 (18,2) | 11 (83,3) | 7 (8,0) |
| Unbekannt | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,6) | 0 (0,0) |
| Geografische Region, n (%) | | | | |
| Europa | 39 (73,6) | 18 (81,8) | k.A. | k.A. |
| Asien | 14 (26,4) | 4 (18,2) | k.A. | k.A. |
| EU | k.A. | k.A. | 105 (64,8) | 61 (69,3) |
| Nicht-EU | k.A. | k.A. | 57 (35,2) | 27 (30,7) |
| ECOG-PS, n (%) | | | | |
| 0 | 14 (26,4) | 8 (36,4) | 78 (48,1) | 42 (47,7) |
| 1 | 39 (73,6) | 13 (59,1) | 84 (51,9) | 46 (52,3) |
| 2 | 0 (0,0) | 1 (4,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Raucher-Status, n (%) | | | | |
| Aktive/r Raucher/in | 22 (41,5) | 8 (36,4) | 33 (20,4) | 20 (22,7) |
| Ehemalige/r Raucher/in | 19 (35,8) | 11 (50,0) | 108 (66,7) | 54 (61,4) |
| Nie-Raucher/in | 12 (22,6) | 3 (13,6) | 21 (13,0) | 14 (15,9) |

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Studie KEYNOTE 189 ^a | |
|---|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=53) | Placebo/CTx (N=22) | Pembrolizumab/ CTx (N=162) | Placebo/CTx (N=88) |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | | | | |
| IIIB | 3 (5,7) | 2 (9,1) | 3 (1,9) | 1 (1,1) |
| IIIC | 3 (5,7) | 1 (4,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| IV | 47 (88,7) | 19 (86,4) | 159 (98,1) | 87 (98,9) |
| Hirnmastasen, n (%) | | | | |
| Ja | 5 (9,4) | 3 (13,6) | 20 (12,3) | 8 (9,1) |
| Nein | 48 (90,6) | 19 (86,4) | 142 (87,7) | 80 (90,9) |
| Histologie/Zytologie, n (%) | | | | |
| Nicht-Plattenepithel | 53 (100,0) | 22 (100,0) | 162 (100,0) | 88 (100,0) |
| Adenokarzinom | 52 (98,1) | 22 (100,0) | 154 (95,1) | 86 (97,7) |
| Großzelliges Karzinom | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nicht spezifiziert | 1 (1,9) | 0 (0,0) | 5 (3,1) | 1 (1,1) |
| Andere | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (1,9) | 1 (1,1) |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate) | | | | |
| MW (StD) | 1,8 (1,32) ^b | 2,0 (1,25) ^b | 6,3 (12,4) ^c | 6,8 (13,2) ^c |
| Median | 1,4 ^b | 1,7 ^b | 1,7 ^c | 1,5 ^c |
| (Min : Max) | 0,6 : 7,8 ^b | 0,6 : 4,6 ^b | 0,2 : 64,9 ^c | 0,5 : 62,8 ^c |
| PD-L1-Status, n (%) | | | | |
| 1 - 49 % | 53 (100,0) | 22 (100,0) | 82 (50,6) ^{d, e} | 42 (47,7) ^{d, e} |
| <p>a: Baseline-Charakteristika der Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 %.</p> <p>b: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375.</p> <p>c: Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten).</p> <p>d: ≥ 1 %.</p> <p>e: Eigene Berechnung aus Pembrolizumab-Modul 4 B, Tabellen 4-30 und 4-31.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EU: Europäische Union; k.A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b</p> | | | | |

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Studie KEYNOTE 407 ^a | |
|--|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=49) | Placebo/CTx (N=23) | Pembrolizumab/ CTx (N=157) | Placebo/CTx (N=153) |
| Alter (Jahre) | | | | |
| MW (StD) | 61,6 (9,07) | 62,3 (7,61) | 65,5 (8,5) | 65,1 (8,4) |
| Median | 61,0 | 62,0 | 66,0 | 65,0 |
| (Min : Max) | 43 : 82 | 45 : 75 | (34,0 : 87,0) | (40,0 : 82,0) |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 44 (88,8) | 19 (82,6) | 125 (79,6) | 127 (83,0) |
| Weiblich | 5 (10,2) | 4 (17,4) | 32 (20,4) | 26 (17,0) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Weiß | 46 (93,9) | 22 (95,7) | 114 (72,6) | 110 (71,9) |
| Asiatisch / Nicht-weiß | 3 (6,1) | 1 (4,3) | 41 (26,1) ^b | 36 (23,5) ^b |
| Unbekannt | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (1,3) | 7 (4,6) |
| Geografische Region, n (%) | | | | |
| Europa | 46 (93,9) | 22 (95,7) | k.A. | k.A. |
| Asien | 3 (6,1) | 1 (4,3) | k.A. | k.A. |
| EU | k.A. | k.A. | 73 (46,5) | 63 (41,2) |
| Nicht-EU | k.A. | k.A. | 84 (53,5) | 90 (58,8) |
| ECOG-PS, n (%) | | | | |
| 0 | 2 (4,1) | 1 (4,3) | 43 (27,4) | 50 (32,7) |
| 1 | 46 (93,9) | 22 (95,7) | 114 (72,6) | 103 (67,3) |
| Fehlend | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Raucher-Status, n (%) | | | | |
| Aktive/r Raucher/in | 32 (65,3) | 13 (56,5) | 47 (29,9) | 37 (24,2) |
| Ehemalige/r Raucher/in | 13 (26,5) | 7 (30,4) | 99 (63,1) | 106 (69,3) |
| Nie-Raucher/in | 4 (8,2) | 3 (13,0) | 11 (7,0) | 10 (6,5) |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | | | | |
| IIIB | 6 (12,2) | 2 (8,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| IIIC | 3 (6,1) | 1 (4,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| IV | 40 (81,6) | 20 (87,0) | 157 (100,0) | 153 (100,0) |
| Hirismetastasen, n (%) | | | | |
| Ja | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 8 (5,1) | 12 (7,8) |
| Nein | 49 (100,0) | 23 (100,0) | 149 (94,9) | 141 (92,2) |
| Histologie/Zytologie, n (%) | | | | |
| Plattenepithel | 49 (100,0) | 23 (100,0) | 155 (98,7) | 147 (96,1) |
| Nicht-Plattenepithel | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (1,3) | 6 (3,9) |
| Adenokarzinom | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (1,3) | 6 (3,9) |
| Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate) | | | | |
| MW (StD) | 1,5 (0,81) ^c | 1,3 (0,50) ^c | 5,1 (19,9) ^d | 4,7 (9,1) ^d |
| Median | 1,3 ^c | 1,4 ^c | 1,4 ^d | 1,4 ^d |
| (Min : Max) | 0,5 : 2,5 ^c | 0,5 : 2,1 ^c | (0,0 : 212,6) ^d | (0,0 : 48,8) ^d |

| Kategorie | Studie R2810-ONC-16113 | | Studie KEYNOTE 407 ^a | |
|---|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------|
| | Cemiplimab/ CTx (N=49) | Placebo/CTx (N=23) | Pembrolizumab/ CTx (N=157) | Placebo/CTx (N=153) |
| PD-L1-Status, n (%) 1 - 49 % | 49 (100,0) | 23 (100,0) | 87 (55,4) ^e | 77 (50,3) ^e |
| <p>a: Baseline-Charakteristika der Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 %. b: Eigene Berechnung. c: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375. d: Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung (in Monaten) e: ≥ 1 %</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EU: Europäische Union; k.A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: MSD 2019b; Regeneron 2023b</p> | | | | |

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

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

Studie R2810-ONC-16113 (Teil 2)

Beim nutzenbewertungsrelevanten Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB oder IIIC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder metastasierten NSCLC (Stadium IV) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt und erhielten entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder Placebo in Kombination mit CTx. Als CTx-Regime standen Kombinationen aus Carboplatin oder Cisplatin mit Paclitaxel oder Pemetrexed (letzteres ausschließlich bei nicht-plattenepithelialer Histologie) zur Wahl (Tabelle 4-20). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) und

PD-L1-Expression ($< 1\%$, $1 - 49\%$, $\geq 50\%$). Dabei wurden der Anteil der Patienten mit plattenepithelialer Histologie auf 50% und der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression in $< 50\%$ der Tumorzellen auf 70% (maximal 30% der Patienten mit einer PD-L1-Expression von $< 1\%$) begrenzt (Regeneron 2021d).

Wie vorstehend beschrieben, erfolgt die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte zum Datenschnitt 14. Juni 2022 für die adjustierten indirekten Vergleiche für folgende Teilpopulationen des FAS:

Teilpopulation a: PD-L1-Expression $\geq 50\%$

- Teilpopulation a1: nicht-plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- Teilpopulation a2: plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Teilpopulation b: PD-L1-Expression $1 - 49\%$

- Teilpopulation b1: nicht-plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- Teilpopulation b2: plattenepitheliale Histologie und eine vor Randomisierung zugeteilte platinbasierte CTx, bestehend aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Für die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 beurteilte HRQoL wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte berücksichtigt, da für die KEYNOTE-Studien ausschließlich für diesen Endpunkt Ergebnisse vorliegen.

Ad Teilpopulation a1: Teilpopulation a1 umfasste im FAS insgesamt 69 Patienten, davon 48 ($69,6\%$) im Cemiplimab/CTx-Arm und 21 ($30,4\%$) im Placebo/CTx-Arm. Die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline fielen für die beiden Studienarme vergleichbar aus: Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 63,0 Jahren, die deutliche Mehrheit der Patienten war männlich ($85,4\%$ bzw. $71,4\%$), hatte eine weiße Hautfarbe und kam aus Europa ($72,9\%$ bzw. $81,0\%$) und wies einen ECOG-PS von 1 auf ($62,5\%$ bzw. $76,2\%$). Die Hälfte der Patienten waren ehemalige Raucher ($54,2\%$ bzw. $42,9\%$). Die Tumorcharakteristika zu Baseline bestätigen die Vergleichbarkeit beider Studienarme: Bei $95,8\%$ der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. $95,2\%$ im Placebo/CTx-Arm lag ein Adenokarzinom vor. Fernmetastasen wiesen $87,5\%$ bzw. $95,2\%$ der Patienten auf, die sich bei $14,6\%$ bzw. $14,3\%$ der Patienten im Gehirn befanden. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug im Median 1,5 Monate im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. 1,4 Monate im Placebo/CTx-Arm (Tabelle 4-117).

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 lag im Cemiplimab/CTx-Arm bei 56,8 und im Placebo/CTx-Arm bei 33,5 Wochen. Die Behandlung dauerte in den beiden Studienarmen bei 20,8 % bzw. 4,8 % der Patienten noch an. Im Cemiplimab/CTx-Arm hatten 16,7 %, im Placebo/CTx-Arm 4,8 %, der Patienten die Studienbehandlung entsprechend Protokoll komplettiert, während 62,5 % bzw. 85,7 % der Patienten sie frühzeitig beendeten. Als Hauptgrund für den Behandlungsabbruch wurde eine fortschreitende Erkrankung bei 35,4 % bzw. 66,7 % der Patienten angegeben (Regeneron 2023b).

Der Anteil der zensierten Patienten für das OS betrug bzw. 66,7 % bzw. 33,3 %, der Median wurde für Cemiplimab/CTx nicht erreicht, für Placebo/CTx wurde er auf 15,4 Monate geschätzt (Regeneron 2023b).

Ad Teilpopulation a2: Teilpopulation a2 umfasste im FAS insgesamt 56 Patienten, davon 35 (62,5 %) im Cemiplimab/CTx-Arm und 21 (37,5 %) im Placebo/CTx-Arm. Die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline fielen für die beiden Studienarme vergleichbar aus: Das mediane Alter lag bei 63,0 bzw. 61,0 Jahren, die deutliche Mehrheit der Patienten war männlich (94,3 % bzw. 85,7 %). Alle Patienten hatten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa. Fast alle Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 auf (97,1 % bzw. 100,0 %). Gut die Hälfte der Patienten waren aktive Raucher (60,0 % bzw. 57,1 %). Die Tumorcharakteristika zu Baseline bestätigen die Vergleichbarkeit beider Studienarme: 85,7 % bzw. 76,2 % der Patienten wiesen Fernmetastasen auf, die sich bei lediglich 2,9 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm im Gehirn befanden. Im Placebo/CTx-Arm hatte kein Patient Hirnmetastasen. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug im Median 1,5 Monate im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. 1,6 Monate im Placebo/CTx-Arm (Tabelle 4-118).

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 lag im Cemiplimab/CTx-Arm bei 63,6 und im Placebo/CTx-Arm bei 21,3 Wochen. Die Behandlung dauerte bei keinem Patienten noch an. Im Cemiplimab/CTx-Arm hatten 34,3 % der Patienten die Studienbehandlung entsprechend Protokoll komplettiert, während 65,7 % sie frühzeitig beendeten. Im Placebo/CTx-Arm brachen alle Patienten die Studienbehandlung frühzeitig ab. Als Hauptgrund für den Behandlungsabbruch wurde eine fortschreitende Erkrankung bei 48,6 % bzw. 76,2 % der Patienten angegeben (Regeneron 2023b).

Der Anteil der zensierten Patienten für das OS betrug für Cemiplimab/CTx 42,9 % und für Placebo/CTx 33,3 %, der Median wurde auf 23,5 bzw. 15,1 Monate geschätzt (Regeneron 2023b).

Ad Teilpopulation b1: Teilpopulation b1 umfasste im FAS insgesamt 75 Patienten, davon 53 (70,7 %) im Cemiplimab/CTx-Arm und 22 (29,3 %) im Placebo/CTx-Arm. Die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline fielen für die beiden Studienarme vergleichbar aus: Das mediane Alter lag bei 61,0 bzw. 60,5 Jahren, die deutliche Mehrheit der Patienten war männlich (75,5 % bzw. 68,2 %), hatte eine weiße Hautfarbe und kam aus Europa (73,6 % bzw. 81,8 %) und wies einen ECOG-PS von 1 auf (73,6 % bzw. 59,1 %). Knapp die Hälfte der Patienten waren aktive Raucher (41,5 % bzw. 36,4 %). Die Tumorcharakteristika zu

Baseline bestätigen die Vergleichbarkeit beider Studienarme: Bei 98,1 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm und allen Patienten (100 %) im Placebo/CTx-Arm lag ein Adenokarzinom vor. Fernmetastasen wiesen 88,7 % bzw. 86,4 % der Patienten auf, die sich bei 9,4 % bzw. 13,6 % im Gehirn befanden. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug im Median 1,4 Monate im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. 1,7 Monate im Placebo/CTx-Arm (Tabelle 4-119).

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 lag im Cemiplimab/CTx-Arm bei 36,1 und im Placebo/CTx-Arm bei 27,7 Wochen. Die Behandlung dauerte bei 13,2 % der Patienten im Cemiplimab/CTx-Arm und keinem Patienten im Placebo/CTx-Arm noch an. Im Cemiplimab/CTx-Arm hatten 3,8 % der Patienten die Studienbehandlung entsprechend Protokoll komplettiert, während 83,0 % sie frühzeitig beendeten. Im Placebo/CTx-Arm beendete kein Patient die Studienbehandlung entsprechend Protokoll, alle (100,0 %) brachen sie frühzeitig ab. Als Hauptgrund für den Behandlungsabbruch wurde eine fortschreitende Erkrankung bei 49,1 % bzw. 68,2 % der Patienten angegeben (Regeneron 2023b).

Der Anteil der zensierten Patienten für das OS betrug für Cemiplimab/CTx 49,1 % und für Placebo/CTx 27,3 %, der Median wurde auf 22,7 bzw. 12,0 Monate geschätzt (Regeneron 2023b).

Ad Teilpopulation b2: Teilpopulation b2 umfasste im FAS insgesamt 72 Patienten, davon 49 (68,1 %) im Cemiplimab/CTx-Arm und 23 (31,9 %) im Placebo/CTx-Arm. Die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline fielen für die beiden Studienarme vergleichbar aus: Das mediane Alter lag bei 61,0 bzw. 62,0 Jahren, die deutliche Mehrheit der Patienten war männlich (89,8 % bzw. 82,6 %), hatte eine weiße Hautfarbe, kam aus Europa und wies eine einen ECOG-PS von 1 auf (93,9 % bzw. 95,7 %). Mehr als die Hälfte der Patienten waren aktive Raucher (65,3 % bzw. 56,5 %). Die Tumorcharakteristika zu Baseline bestätigen die Vergleichbarkeit beider Studienarme: 81,6 % bzw. 87,0 % der Patienten wiesen Fernmetastasen auf, die sich bei keinem Patienten im Gehirn befanden. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug im Median 1,8 Monate im Cemiplimab/CTx-Arm bzw. 1,4 Monate im Placebo/CTx-Arm (Tabelle 4-120).

Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 lag im Cemiplimab/CTx-Arm bei 44,1 und im Placebo/CTx-Arm bei 17,7 Wochen. Die Behandlung dauerte bei keinem Patienten noch an. Im Cemiplimab/CTx-Arm hatten 20,4 % der Patienten die Studienbehandlung entsprechend Protokoll komplettiert, während 79,6 % sie frühzeitig beendeten. Im Placebo/CTx-Arm beendete kein Patient die Studienbehandlung entsprechend Protokoll, alle (100,0 %) brachen sie frühzeitig ab. Als Hauptgrund für den Behandlungsabbruch wurde eine fortschreitende Erkrankung bei 59,2 % bzw. 60,9 % der Patienten angegeben (Regeneron 2023b).

Der Anteil der zensierten Patienten für das OS betrug für Cemiplimab/CTx 38,8 % und für Placebo/CTx 26,1 %, der Median wurde auf 23,0 bzw. 8,6 Monate geschätzt (Regeneron 2023b).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse der vier Teilpopulationen aus Studie R2810-ONC-16113 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Studie KEYNOTE 024

Für die Studie KEYNOTE 024 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2017-02-15-D-274 (Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)) und 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) vor. Die nachfolgende Studienbeschreibung ist den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) entnommen (G-BA 2017, 2019a).

„Die Studie KEYNOTE 024 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Chemotherapie. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1-Expression: TPS \geq 50 %). Die Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (ECOG-Status 0 oder 1) und ihre Tumore sollten keine aktivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Von den 151 Patienten, die im Kontrollarm eine Platinbasierte Chemotherapie erhielten, wurden 47 Patienten (31 %) mit Cisplatin und 103 Patienten (68 %) mit Carboplatin behandelt.

Die Studie wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Interimsanalyse (09. Mai. 2016) aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach Erreichen von 175 Ereignissen für den primären Endpunkt PFS. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe erlaubt“ (G-BA 2017).

Weiterführende Informationen über die Studie KEYNOTE 024 können dem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) entnommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pharmazeutische Unternehmer bewertet die Übertragbarkeit der Studie KEYNOTE 024 auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt:

„Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich zum überwiegenden Teil in der nicht-ostasiatischen Region (86,4 % im Pembrolizumab-Arm, 87,4 % im SOC-Arm). Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe mit 81,2 % im Pembrolizumab-Arm und 83,4 % im SOC-Arm sehr hoch. Aufgrund der demografischen Merkmale der untersuchten Patienten in der Studie KEYNOTE 024 sind diese mit typischen Patienten in Deutschland vergleichbar.

[...]

Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse der KEYNOTE 024 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2017).

Studie KEYNOTE 042

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen Informationen aus zwei Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) vor. Die nachfolgende Beschreibung ist den Tragenden Gründen des G-BA über die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in den beiden neuen AWG entnommen (G-BA 2019a, 2019b).

„Bei KEYNOTE 042 handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studie, die im November 2014 startete und derzeit noch läuft. Es wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne systematische Vorbehandlung mit einer PD-L1-Tumorexpression $\geq 1\%$ eingeschlossen. Hierbei wurden 1274 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Histologie, geografischer Region, EGOC-PS und PD-L1-Expression in die Behandlungsarme randomisiert – 637 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 637 Patienten in den Kontrollarm mit carboplatinbasierter Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel oder Pemetrexed, wobei hier die Eignung für die jeweilige Behandlung vor Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell entschieden wurde. Der zugrundeliegende Datenschnitt ist der 26. Februar 2018. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten oder bis zum kompletten Ansprechen. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe nicht explizit Teil des Studiendesigns“ (G-BA 2019b).

„In der Studie KEYNOTE 042 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26. Februar 2018 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) im Interventions- bzw. Vergleichsarm 16,7 bzw. 16,4 Monate (AD: +0,3 Monate; HR: 0,88; [95% -KI: 0,60; 1,30]; p-Wert=0,524)“ (G-BA 2019a).

„Auswertungen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen vollständig, da Endpunkte dieser Kategorien in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden. Daneben fehlen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen insbesondere Auswertungen zu schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen und spezifischen unerwünschten Ereignissen“ (G-BA 2019b).

Weiterführende Informationen über die Studie KEYNOTE 042 können den Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) und 2019-04-01-D-448 (Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel) entnommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pharmazeutische Unternehmer bewertet die Übertragbarkeit der Studie KEYNOTE 042 auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt:

„Die Ergebnisse [...] der Studien zur zVT (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab [...] als Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2019a).

„In der Studie KEYNOTE 042 waren keine Zentren aus Deutschland an der Studie beteiligt, jedoch 27 % aller Patienten in der EU rekrutiert. Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 042 sind aufgrund der Beteiligung von Zentren in u.a. Kanada, der Schweiz und der Tschechischen Republik auch für Deutschland repräsentativ. Die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse [...] auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gewährleistet“ (MSD 2019b).

Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich

Die Patientencharakteristika zu Baseline aus der Meta-Analyse der beiden KEYNOTE-Studien beschreibt der pharmazeutische Unternehmer wie folgt:

„In die Meta-Analyse der beiden Vergleichsstudien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 wurden insgesamt 325 Patienten in die Teilpopulation mit PD-L1 TPS $\geq 50\%$ eingeschlossen, wovon 165 Patienten eine Monotherapie mit Pembrolizumab und 160 Patienten eine platinbasierte Chemotherapie erhielten.

[...]

In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 40,0 % der Patienten weiblich, in der Gruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren es 41,3 %. Dementsprechend lag der Männeranteil bei 60,0 % bei den Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und bei 58,8 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm. Das mittlere Alter der Patienten betrug 62,7 Jahre in der Gruppe die Pembrolizumab-Monotherapie erhielten, und 63,7 Jahre im platinbasierten Chemotherapie-Arm.

Die teilnehmenden Patienten kamen zum größeren Teil aus Europa (Pembrolizumab-Monotherapie: 39,4 %; platinbasierte Chemotherapie: 34,4 %) und aus Ostasien (Pembrolizumab-Monotherapie: 27,3 %; platinbasierte Chemotherapie: 26,9 %), wohingegen nur ein geringer Teil der Patienten aus den USA kam (Pembrolizumab-Monotherapie: 4,8 %; platinbasierte Chemotherapie: 2,5 %).

Der Raucherstatus war in den beiden Gruppen wie folgt verteilt: In der Gruppe Pembrolizumab-Monotherapie waren 69,1 % ehemalige Raucher, 15,8 % aktive Raucher und 15,2 % Nichtraucher. In der Vergleichsgruppe mit platinbasierter Chemotherapie waren 62,5 % ehemalige Raucher, 13,1 % aktive Raucher und 24,4 % Nichtraucher.

Hinsichtlich des ECOG-Leistungsstatus befanden sich unter Pembrolizumab-Monotherapie 69,1 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1, 30,3 % im ECOG-Leistungsstatus 0 und 0,6 % im ECOG-Leistungsstatus 2. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 66,9 % der Patienten im ECOG-Leistungsstatus 1 und 33,1 % im ECOG-Leistungsstatus 0.

Gemäß AJCC (7. Auflage) befanden sich unter Pembrolizumab-Monotherapie alle Studienteilnehmer im Stadium IV. Im platinbasierten Chemotherapie-Arm waren 99,4 % der Patienten im Stadium IV und 0,6 % im Stadium IIIB.

[...] Hirnmetastasen ließen sich bei 9,1 % der Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie feststellen im Vergleich zu 6,9 % der Patienten unter platinbasierter Chemotherapie. Ein Großteil der Patienten wies histologisch ein Adenokarzinom auf (89,1 % unter Pembrolizumab-Monotherapie und 86,9 % unter platinbasierter Chemotherapie). [...]

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale.

Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen wird grundsätzlich jedoch ausgeschlossen“ (MSD 2019a).

Zur Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich zieht der G-BA das Fazit:

„Die beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien [...] KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss. Die herangezogenen Studien sind somit hinsichtlich der Charakteristika der relevanten Teilpopulationen hinreichend vergleichbar“ (G-BA 2019a).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pharmazeutische Unternehmer bewertet die Übertragbarkeit der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt:

„Die Ergebnisse [...] der Studien zur zVT (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und als Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2019a).

Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

Die Studie R2810-ONC-16113 und die meta-analytisch zusammengefassten Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheits-spezifischer Charakteristika intern und untereinander für die Teilpopulation a1 weitgehend homogen (Tabelle 4-117). Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsrmen.

Ein Unterschied zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien besteht hinsichtlich des Tumorstadiums. In die Studie R2810-ONC-16113 wurden sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IIIC) als auch Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) eingebunden, während die Studie KEYNOTE 024 ausschließlich Patienten mit metastasiertem NSCLC untersuchte. Die Population der Studie KEYNOTE 042 enthielt zwar neben Patienten mit metastasiertem auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, für die Meta-Analyse mit der Studie KEYNOTE 024 wurden jedoch lediglich Patienten mit metastasiertem NSCLC berücksichtigt (MSD 2019a). Ein Ausschluss der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC der Studie R2810-ONC-16113 für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien ist nicht notwendig, da die Anzahl der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC weniger als 12 % beträgt (Tabelle 4-117) und die Ergebnisse für Cemiplimab/CTx in beiden Stadien vergleichbar sind. Darüber hinaus bestätigte ein Cochrane-Review, dass das Tumorstadium für Pembrolizumab keinen Effektmodifikator darstellt (Ferrara 2021).

Weitere Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien zeigten sich für die Geschlechterverteilung und die geografische Region. In der Studie R2810-ONC-16113 waren 81,2 % der Patienten männlich, in der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien dagegen 59,4 %. Aus Europa kamen in der Studie R2810-ONC-16113 75,4 % der Patienten, verglichen mit 36,9 % in der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien (Tabelle 4-117).

Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 lag der Anteil der aktiven Raucher zu Studienbeginn bei 33,3 %, im Gegensatz zu 14,5 % in der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien (Tabelle 4-117).

Insgesamt liegen keine relevanten Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien vor, die einer Interpretation des Ergebnisses des adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung des Zusatznutzens entgegenstehen würden.

Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 042

Die Studien R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander für die Teilpopulation a2 ebenfalls weitgehend homogen (Tabelle 4-118). In der Studie KEYNOTE 042 wurden für den weiter oben in diesem Abschnitt beschriebenen indirekten Vergleich ausschließlich Patienten mit NSCLC Stadium IV berücksichtigt (MSD 2019b). Ein Ausschluss der Patienten mit NSCLC Stadium IIB/IIIC aus der Studie R2810-ONC-16113 für den adjustierten indirekten Vergleich ist aus den vorstehend aufgeführten Gründen nicht erforderlich.

Weitere Unterschiede zwischen den beiden Studien bestehen für Abstammung, geografische Region, ECOG-PS und Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 hatten alle Patienten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa, 1,8 % wiesen einen Baseline-ECOG-PS von 0 auf und 58,9 % rauchten zu Studienbeginn. In der Studie KEYNOTE 042 dagegen hatten 74,2 % der Patienten eine weiße Hautfarbe, 26,7 % kamen aus der EU, 24,2% hatten einen Baseline-ECOG-PS von 0 und 30,8 % waren aktive Raucher zu Studienbeginn (Tabelle 4-118).

Insgesamt liegen keine relevanten Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 042 vor, die einer Interpretation des Ergebnisses des adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung des Zusatznutzens entgegenstehen würden.

Studie KEYNOTE 189

Für die Studie KEYNOTE 189 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) vor. Die nachfolgende Studienbeschreibung ist den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) entnommen (G-BA 2019a).

„Bei [...] handelt es sich um derzeit noch laufende randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie [...].“

KEYNOTE 189 ist eine verblindete Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin gegenüber Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin verglichen wird.

In [...] wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und ohne vorangegangene systemische Therapie mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 eingeschlossen [...]. Die PD-L1 Expression wurde [...] immunhistochemisch gemessen und als TPS angegeben. [...] In KEYNOTE 189 wurden

616 Patienten stratifiziert nach Platinkomponente, PD-L1-Expression (Trennwert 1%) und Raucherstatus im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin (N = 410) oder Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin (N = 206) zugeteilt, wobei die Platinkomponente vor Randomisierung vom Prüfarzt festgelegt wurde. Primäre Endpunkte waren [...] in KEYNOTE 189 PFS und Gesamtüberleben.

Als Datenschnitte werden der Nutzenbewertung [...] für KEYNOTE 189 die a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 373 PFS-Ereignissen vom 8. November 2017 zugrunde gelegt“ (G-BA 2019a).

Weiterführende Informationen über die Studie KEYNOTE 189 können dem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) entnommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pharmazeutische Unternehmer bewertet die Übertragbarkeit der Studie KEYNOTE 189 auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt:

„Die Ergebnisse der Teilpopulation aus [...] KEYNOTE 189 [...] lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2019a).

Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189

Die Studie R2810-ONC-16113 und die Studie KEYNOTE 189 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander für die Teilpopulation b1 ebenfalls weitgehend homogen (Tabelle 4-119). Auch bei der KEYNOTE-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsarmen.

Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189 finden sich für die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline für Geschlecht, Abstammung, geografische Region, ECOG-PS und Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 waren 73,3 % der Patienten männlich, 76,0 % hatten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa, 29,3 % wiesen einen ECOG-PS von 0 auf und 40,0 % waren aktive Raucher. Die Studie KEYNOTE 189 ergab 60,8 % männliche Patienten, 92,4 % mit weißer Hautfarbe, 66,4 % EU-Bürger, 48,0 % mit ECOG-PS von 0 und 21,2 % aktive Raucher (Tabelle 4-119).

Insgesamt liegen keine relevanten Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189 vor, die einer Interpretation der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung des Zusatznutzens entgegenstehen würden.

Studie KEYNOTE 407

Für die Studie KEYNOTE 407 liegen Informationen aus einem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) vor. Die nachfolgende Studienbeschreibung ist den

Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) entnommen (G-BA 2019b).

„KEYNOTE 407 ist eine seit August 2016 laufende, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel mit Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel verglichen wird. Von den insgesamt 559 Patienten wurden 278 Patienten in den Interventionsarm und 281 Patienten in den Vergleichsarm stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie, PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %) und geografischer Region randomisiert. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepithelialen NSCLC ohne systemische Vorbehandlung im metastasierten Stadium eingeschlossen. [...] Der vorliegenden Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 3. April 2018 zugrunde gelegt.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt“ (G-BA 2019b).

Weiterführende Informationen über die Studie KEYNOTE 407 können dem Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) entnommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pharmazeutische Unternehmer bewertet die Übertragbarkeit der Studie KEYNOTE 407 auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt:

„Die Ergebnisse der Teilpopulationen aus der Studie KEYNOTE 407 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen“ (MSD 2019b).

Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 407

Die Studien R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 407 sind hinsichtlich demografischer und krankheits-spezifischer Charakteristika intern und untereinander für die Teilpopulation b2 ebenfalls weitgehend homogen (Tabelle 4-120). Auch bei der Studie KEYNOTE 407 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit parallelen Behandlungsarmen.

Unterschiede zwischen den Studien betreffen Abstammung, geografische Region, ECOG-PS und Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 hatten jeweils 94,4 % der Patienten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa, 4,2 % wiesen einen ECOG-PS von 0 auf und 62,5 % waren aktive Raucher. Die Studie KEYNOTE 407 ergab dagegen 72,3 % der Patienten mit weißer Hautfarbe, 43,9 % EU-Bürger, 30,0 % mit ECOG-PS von 0 und 27,1 % aktive Raucher (Tabelle 4-120).

Insgesamt liegen keine relevanten Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 407 vor, die einer Interpretation der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zur Ableitung des Zusatznutzens entgegenstehen würden.

4.3.2.1.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-121: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für adjustierte indirekte Vergleiche

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------|---|---------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| R2810-ONC-16113 | ja | ja | ja ^a | ja ^a | ja | ja | niedrig |
| KEYNOTE 024 | ja | ja | nein | nein | ja | ja ^b | niedrig |
| KEYNOTE 042 | ja | ja | nein | nein | ja | ja ^c | niedrig |
| KEYNOTE 189 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| KEYNOTE 407 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teil 2 der Studie.
b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population dargestellt.
c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population dargestellt.
RTC: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-16113

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-16113 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines IWRS. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo verblindet. Die Verabreichung des vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie-Regimes erfolgte unverblindet entsprechend den lokalen Verschreibungsrichtlinien. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden von einem verblindeten IRC bewertet. Zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte stand ein ebenfalls verblindetes IDMC zur Verfügung (Regeneron 2021a). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP spezifiziert waren, oder wie bei den Endpunkten aus den Kategorien QoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden (G-BA 2023). Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (Tabelle 4-121).

Studie KEYNOTE 024

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274 wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 024 wie folgt beschrieben:

„Das Verzerrungspotential auf Studienebene [...] wird als niedrig eingestuft“ (G-BA 2017).

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 024 wie folgt beschrieben (G-BA 2019a):

„Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird [...] als niedrig eingestuft“.

Studie KEYNOTE 042

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 042 wie folgt beschrieben:

„Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird [...] als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

Studie KEYNOTE 189

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum

Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 189 wie folgt beschrieben:

„Das endpunkübergreifende Verzerrungspotenzial wird [...] als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

Studie KEYNOTE 407

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 wird das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 407 wie folgt beschrieben:

„Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019b).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Mortalität | Morbidität | | Gesundheits- bezogene Lebensqualität | Nebenwirkungen |
|-----------------|------------|------------|--|--|----------------|
| | OS | PFS | EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) EORTC QLQ- LC13 | EORTC QLQ- C30, (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus / QoL) | UE |
| R2810-ONC-16113 | ja | nein | nein | nein | nein |
| KEYNOTE 024 | ja | nein | nein | nein | nein |
| KEYNOTE 042 | ja | nein | nein | nein | nein |
| KEYNOTE 189 | ja | nein | nein | nein | nein |
| KEYNOTE 407 | ja | nein | nein | nein | nein |

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Zur Ableitung des Zusatznutzens für die nachfolgend dargestellten Teilpopulationen wird ausschließlich der patientenrelevante primäre Endpunkt OS herangezogen, da für keine der Teilpopulationen Daten zu Endpunkten aus den patientenrelevanten Nutzenbewertungskategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Nebenwirkungen für einen unverzerrten adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens verfügbar sind.

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkte für indirekte Vergleiche aus RCT – Teilpopulation a1 mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab-Monotherapie | Placebo ^a /CTx |
|----------------|--------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| 1 | R2810-ONC-16113 | • | | • |
| 1 | KEYNOTE 024 | | • | • |
| 1 | KEYNOTE 042 ^b | | • | • |

a: Placebo ausschließlich in Studie R2810-ONC-16113
b: Keine Erhebung der EORTC QLQ-C30- und EORTC QLQ-LC13-Fragebögen
CTx: Platinbasierte Chemotherapie: Pemetrexed + Carboplatin, Pemetrexed + Cisplatin (Kombination Pemetrexed + Cisplatin nicht in KEYNOTE 042); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

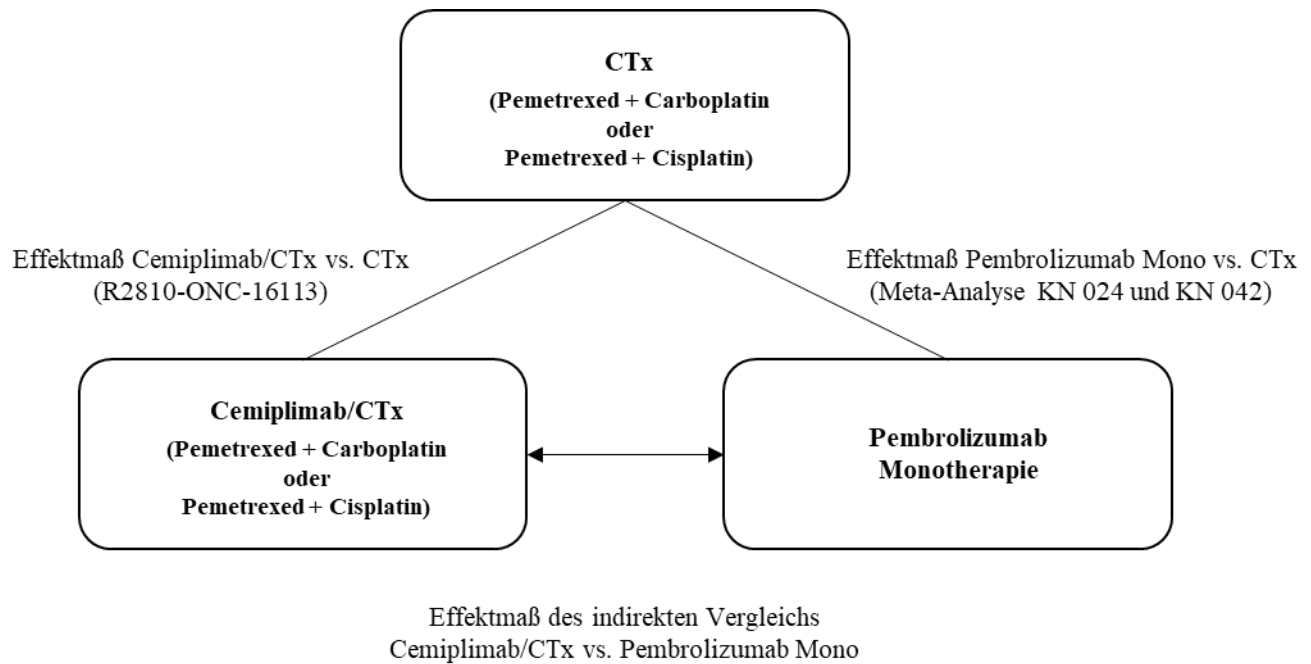


Abbildung 4-222: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin und Pembrolizumab-Monotherapie

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; KN: KEYNOTE-Studien

4.3.2.1.3.1.1.1 Endpunkt OS

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression geschätzt.</p> <p>Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie umfasste, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| KEYNOTE 024 | <p>Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Modul 4 B wie folgt:</p> <p>„Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet“ (MSD 2019a).</p> |
| KEYNOTE 042 | <p>Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Modul 4 B wie folgt:</p> <p>„Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle zwei Monate bis zum Tod nachbeobachtet“ (MSD 2019a)</p> |
| <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</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 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja ^b | niedrig |
| KEYNOTE 024 | niedrig | nein | ja | ja | ja ^c | niedrig |
| KEYNOTE 042 | niedrig | nein | ja | ja | ja ^d | niedrig |

a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie.

b: Aus der Studie R2810-ONC-16113 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und nicht-plattenepithelialer Histologie herangezogen.

c: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt (MSD 2019a).

d: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt (MSD 2019a).

OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-16113

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Für den indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und nicht-plattenepithelialer Histologie einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 024

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wie folgt:

„Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

Studie KEYNOTE 042

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wie folgt:

„Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

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

Tabelle 4-126: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx ^a | | Placebo/CTx ^a | | Cemiplimab/CTx ^a vs. Placebo/CTx ^a |
|--|-----------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Studie R2810-ONC-16113, Teil 2 (Datenschnitt 14.06.2022) | | | | | |
| OS | 48 | 16 (33,3) | 21 | 14 (66,7) | 0,34 [0,16; 0,70] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Pemetrexed + Carboplatin, Pemetrexed + Cisplatin. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS). c: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | |

Tabelle 4-127: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression ≥ 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie

| Endpunkt | Pembrolizumab-Monotherapie | | CTx ^a | | Pembrolizumab-Monotherapie vs. CTx ^a |
|--|----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|---|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Meta-Analyse KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016) und KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) | | | | | |
| OS | 165 | 76 (46,1) | 160 | 80 (50,0) | 0,79 [0,58; 1,09] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab-Monotherapie.</p> <p>a: Pemetrexed + Carboplatin, Pemetrexed + Cisplatin (nur in KEYNOTE 024).</p> <p>b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).</p> <p>c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, geographischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie (KEYNOTE 024 vs. KEYNOTE 042).</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: MSD 2019a</p> | | | | | |

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-128: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression ≥ 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie |
|-----------------|---|--|---|
| | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI]^a |
| OS | 0,34 [0,16; 0,70] | 0,79 [0,58; 1,09] | 0,43 [0,19; 0,94] |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.

a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.

CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023b

Für den Endpunkt OS zeigte sich für die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund unter Cemiplimab/CTx gegenüber der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie (PD-L1-Expression ≥ 50 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) mit einem HR von 0,43 (95 % KI [0,19; 0,94]) ein statistisch signifikanter Vorteil (Tabelle 4-128).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS der Teilpopulation a1 mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.2 Endpunkte für indirekte Vergleiche aus RCT – Teilpopulation a2 mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie des NSCLC

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-129: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab-Monotherapie | Placebo ^a /CTx |
|----------------|-----------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| 1 | R2810-ONC-16113 | • | | • |
| 1 | KEYNOTE 042 | | • | • |

a: Placebo ausschließlich in Studie R2810-ONC-16113.
CTx: Platinbasierte Chemotherapie: Paclitaxel + Carboplatin

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

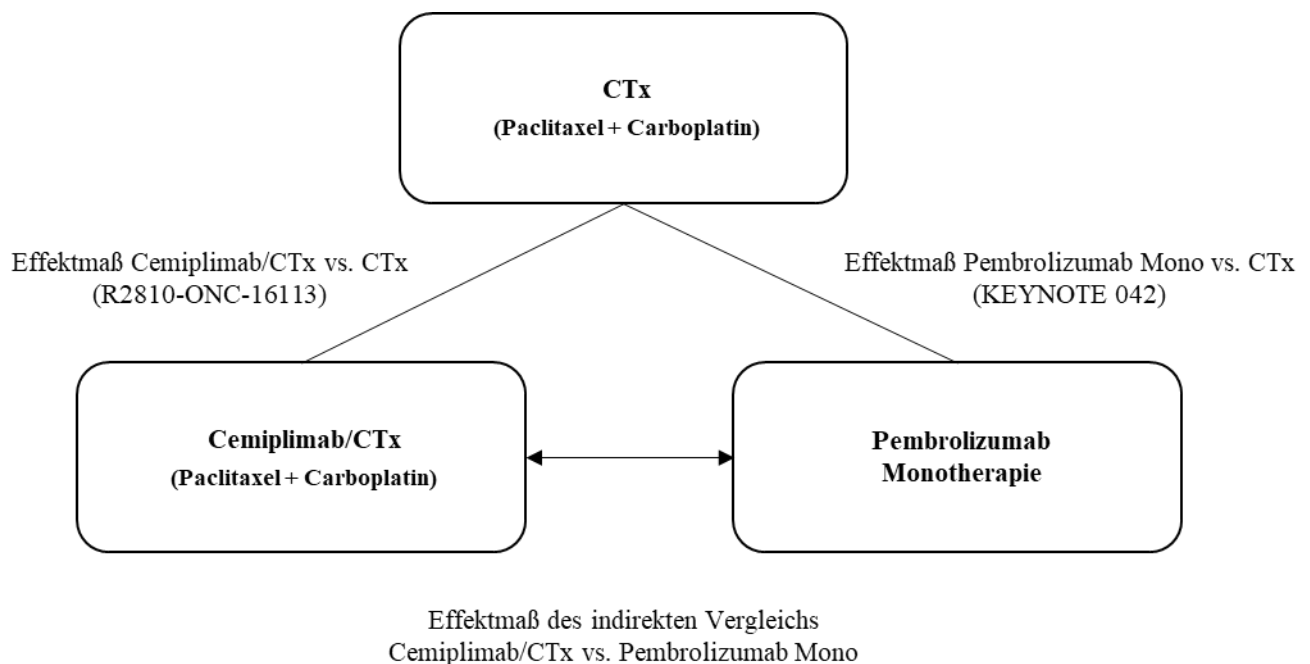


Abbildung 4-223: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin und Pembrolizumab-Monotherapie

CTx: Platinbasierte Chemotherapie

4.3.2.1.3.1.2.1 Endpunkt OS

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

Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| R2810-ONC-16113 | <p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression geschätzt.</p> <p>Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie umfasste, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |
| KEYNOTE 042 | <p>Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Modul 4 C wie folgt:</p> <p>„Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Patienten, die aus dem Kontrollarm (platinbasierte Chemotherapie) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 3 Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population“ (MSD 2019b).</p> |
| <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</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 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja ^b | niedrig |
| KEYNOTE 042 | niedrig | nein | ja | ja | ja ^c | niedrig |

a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie.

b: Aus der Studie R2810-ONC-16113 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und plattenepithelialer Histologie herangezogen.

c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS $\geq 50\%$ im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt (MSD 2019b).

OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-16113

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Für den indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und plattenepithelialer Histologie einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 042

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS wie folgt:

„Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

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

Tabelle 4-132: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx ^a | | Placebo/CTx ^a | | Cemiplimab/CTx ^a vs. Placebo/CTx ^a |
|--|-----------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Studie R2810-ONC-16113, Teil 2 (Datenschnitt 14.06.2022) | | | | | |
| OS | 35 | 20 (57,1) | 21 | 14 (66,7) | 0,71 [0,36; 1,40] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Paclitaxel + Carboplatin. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS). c: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | |

Tabelle 4-133: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie

| Endpunkt | Pembrolizumab-Monotherapie | | CTx ^a | | Pembrolizumab-Monotherapie vs. CTx ^a |
|---|----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|---|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) | | | | | |
| OS | 57 | 35 (61,4) | 63 | 50 (79,4) | 0,60 [0,39; 0,94] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab-Monotherapie. a: Carboplatin und Paclitaxel. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | | | | | |

| Endpunkt | Pembrolizumab-Monotherapie | | CTx ^a | | Pembrolizumab-Monotherapie vs. CTx ^a |
|-------------------|----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|---|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Quelle: MSD 2019b | | | | | |

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-134: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | Pembrolizumab-Monotherapie vs. CTx | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab-Monotherapie |
|-----------|--------------------------------|------------------------------------|---|
| | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] ^a |
| OS | 0,71 [0,36; 1,40] | 0,60 [0,39; 0,94] | 1,18 [0,52; 2,66] |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.
a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.
CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: MSD 2019b; Regeneron 2023b; Sanofi 2023b

Für den Endpunkt OS zeigte sich für die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund unter Cemiplimab/CTx gegenüber der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) mit einem HR von 1,18 (95 % KI [0,52; 2,66]) ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Nachteil (Tabelle 4-134).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS der Teilpopulation a2 mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie des NSCLC auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.1.3.1.3 Endpunkte für indirekte Vergleiche aus RCT – Teilpopulation b1 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab/CTx | Placebo/CTx |
|---|-----------------|----------------|-------------------|-------------|
| 1 | R2810-ONC-16113 | • | | • |
| 1 | KEYNOTE 189 | | • | • |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie: Pemetrexed + Carboplatin, Pemetrexed + Cisplatin | | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

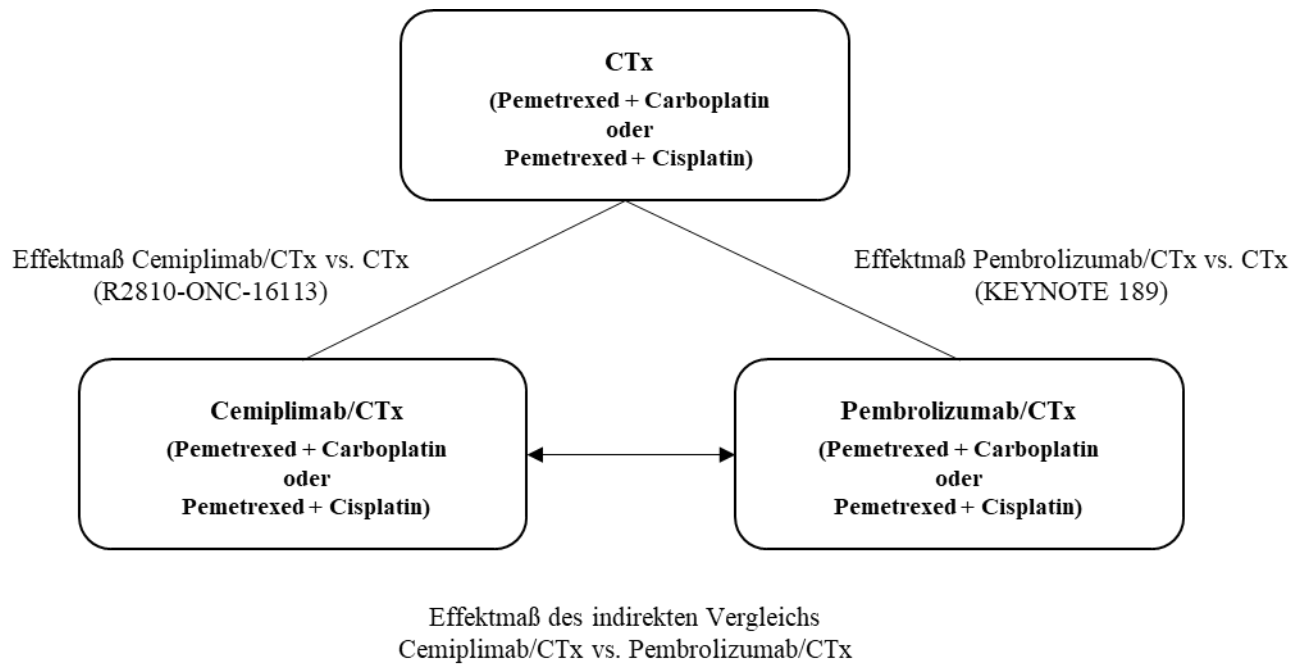


Abbildung 4-224: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin

CTx: Platinbasierte Chemotherapie

4.3.2.1.3.1.3.1 Endpunkt OS

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunkts OS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression geschätzt.</p> <p>Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie umfasste, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| KEYNOTE 189 | <p>Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Modul 4 B wie folgt:</p> <p>„Das <u>Gesamtüberleben</u> ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle drei Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der Intention to Treat (ITT)-Population“ (MSD 2019a).</p> |
| <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</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 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja ^b | niedrig |
| KEYNOTE 189 | niedrig | ja | ja | ja ^c | ja ^c | niedrig |
| <p>a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie.</p> <p>b: Aus der Studie R2810-ONC-16113 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit PD-L1-Expression 1 - 49 % der Tumorzellen und nicht-plattenepithelialer Histologie herangezogen.</p> <p>c: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 189 herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie berichten (Gandhi 2018; Rodríguez-Abreu 2021).</p> <p>ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>);</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-16113

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Für den indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen und nicht-plattenepithelialer Histologie einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 189

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS für die Studie KEYNOTE 189 wie folgt:

„Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

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

Tabelle 4-138: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx ^a | | Placebo/CTx ^a | | Cemiplimab/CTx ^a vs. Placebo/CTx ^a |
|---|-----------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Studie R2810-ONC-16113, Teil 2 (Datenschnitt 14.06.2022) | | | | | |
| OS | 53 | 27 (50,9) | 22 | 16 (72,7) | 0,53 [0,29; 1,00] |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Pemetrexed + Carboplatin, Pemetrexed + Cisplatin. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS). c: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | | | |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx ^a | | Placebo/CTx ^a | | Cemiplimab/CTx ^a vs. Placebo/CTx ^a |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Quelle: Regeneron 2023b | | | | | |

Tabelle 4-139: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab/CTx

| Endpunkt | Pembrolizumab/CTx ^a | | CTx ^a | | Pembrolizumab/CTx vs. CTx ^a |
|---|--------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| KEYNOTE 189 (Datenschnitt 08.11.2017) | | | | | |
| Relevante Publikation (Gandhi 2018) | | | | | |
| OS | 128 | k.A. | 58 | k.A. | 0,55 [0,34; 0,90] |
| Supportive Publikation (Rodríguez-Abreu 2021) | | | | | |
| OS | 128 | 86 (67,2) ^d | 58 | 46 (79,3) ^d | 0,66 [0,46; 0,96] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab/CTx. a: Carboplatin/Cisplatin und Pemetrexed. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). c: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode Zur Handhabung von Unentschieden. d: Prozentangaben eigene Berechnung. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Gandhi 2018; Rodríguez-Abreu 2021</p> | | | | | |

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-140: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a |
|----------|--|---|---|
| OS | 0,53 [0,29; 1,00] | 0,55 [0,34; 0,90] ^b | 0,97 [0,44; 2,14] |
| | | 0,66 [0,46; 0,96] ^c | 0,81 [0,39; 1,67] |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.
a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.
b: Daten der Publikation von Gandhi et al. entnommen.
c: Daten der Publikation von Rodríguez-Abreu et al. entnommen.
CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: Gandhi 2018; Regeneron 2023b; Rodríguez-Abreu 2021; Sanofi 2023b

Für den Endpunkt OS zeigte sich für die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund unter Cemiplimab/CTx gegenüber den aus der Primärpublikation (Gandhi 2018) zur Studie KEYNOTE 189 entnommenen Daten zur ZVT Pembrolizumab/CTx (PD-L1-Expression 1 - 49 %, nicht-plattenepitheliale Histologie) mit einem HR von 0,97 (95 %-KI: [0,44; 2,14]) ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil. Die Robustheit der Ergebnisse wird durch die Daten der nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten erfolgten Analyse der Studie KEYNOTE 189 (Rodríguez-Abreu 2021) mit einem HR von 0,81 (95 %-KI: [0,39; 1,67]) bestätigt (Tabelle 4-140).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS der Teilpopulation b1 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.1.3.1.4 Endpunkte für indirekte Vergleiche aus RCT – Teilpopulation b2 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche.

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie | Cemiplimab/CTx | Pembrolizumab/CTx | Placebo/CTx |
|----------------|-----------------|----------------|-------------------|-------------|
| 1 | R2810-ONC-16113 | • | | • |
| 1 | KEYNOTE 407 | | • | • |

CTx: Platinbasierte Chemotherapie: Paclitaxel + Carboplatin.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

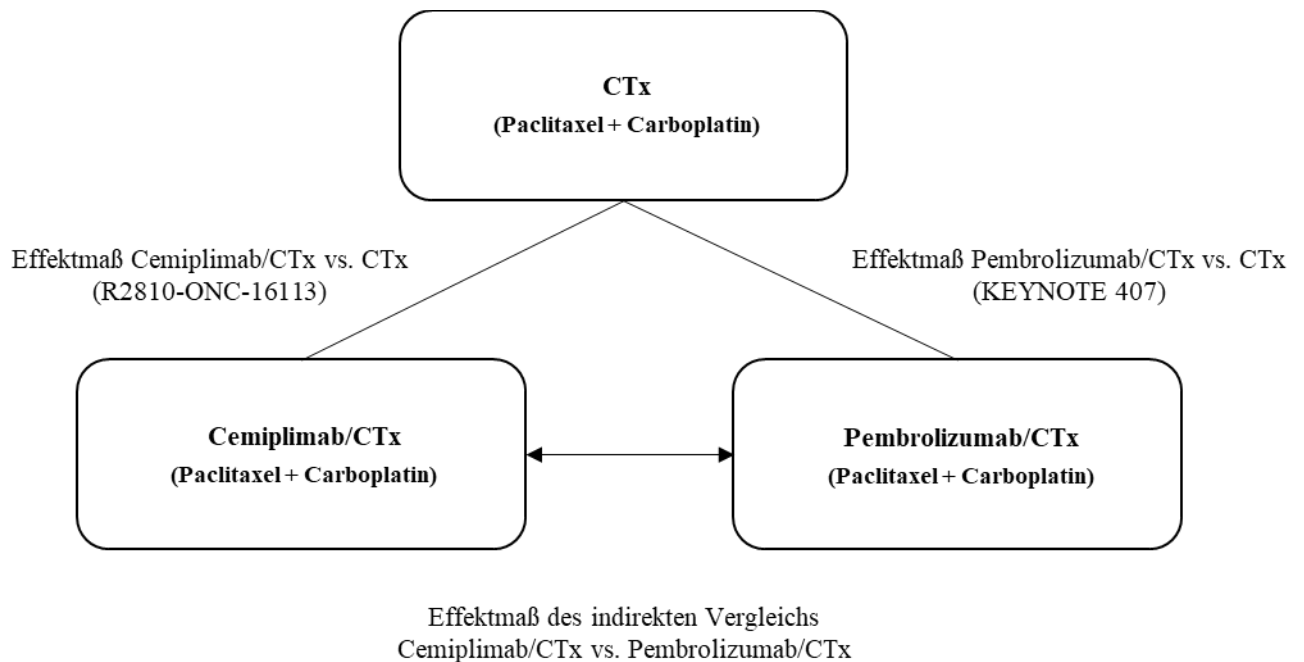


Abbildung 4-225: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, jeweils in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin
CTx: Platinbasierte Chemotherapie

4.3.2.1.3.1.4.1 Endpunkt OS

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

Tabelle 4-142: Operationalisierung des Endpunkts aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| R2810-ONC-16113 | <p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2022 wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch eine Cox-Regression geschätzt.</p> <p>Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie umfasste, zum Datenschnitt 14. Juni 2022.</p> |
| KEYNOTE 407 | <p>Der Hersteller beschreibt die Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Modul 4 C wie folgt:</p> <p>„Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.</p> <p>Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.04.2018 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Patienten, die aus dem Kontrollarm (platinbasierte Chemotherapie) auf eine Pembrolizumab-Monotherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle drei Monate bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eingetreten ist.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben basiert auf der ITT-Population“ (MSD 2019b).</p> |
| <p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</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 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| R2810-ONC-16113 | niedrig | ja ^a | ja | ja | ja ^b | niedrig |
| KEYNOTE 407 | niedrig | ja | ja | ja ^c | ja ^c | niedrig |

a: Betrifft die Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo im Rahmen des in diesem Nutzendossier dargestellten Teils 2 der Studie.
b: Aus der Studie R2810-ONC-16113 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen und plattenepithelialer Histologie herangezogen.
c: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 407 herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie berichten (Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020).
ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*);

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie R2810-ONC-16113

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs des im Rahmen dieses Nutzendossiers dargestellten Teils 2 der Studie ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Für den indirekten Vergleich erfolgte die Analyse auf Basis einer Teilpopulation des FAS, die alle randomisierten Patienten mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen und plattenepithelialer Histologie einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit gewährleistet. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Studie KEYNOTE 407

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448 beschreibt der G-BA das Verzerrungspotenzial der Studie KEYNOTE 407 wie folgt:

„Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019b).

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

Tabelle 4-144: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx ^a | | Placebo/CTx ^a | | Cemiplimab/CTx ^a vs. Placebo/CTx ^a |
|--|-----------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Studie R2810-ONC-16113, Teil 2 (Datenschnitt 14.06.2022) | | | | | |
| OS | 49 | 30 (61,2) | 23 | 17 (73,9) | 0,48 [0,26; 0,87] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Paclitaxel + Carboplatin. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS). c: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Regeneron 2023b</p> | | | | | |

Tabelle 4-145: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT mit der ZVT Pembrolizumab/CTx

| Endpunkt | Pembrolizumab/CTx ^a | | CTx ^a | | Pembrolizumab/CTx vs. CTx ^a |
|--|--------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt 03.04.2018) | | | | | |
| Relevante Publikation (Paz-Ares 2018) | | | | | |
| OS | 103 | k.A. | 104 | k.A. | 0,57 [0,36; 0,90] |
| Supportive Publikation (Paz-Ares 2020) | | | | | |
| OS | 103 | k.A. | 104 | k.A. | 0,59 [0,42; 0,84] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Pembrolizumab/CTx. a: Carboplatin und Paclitaxel/nab-Paclitaxel. b: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). c: Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Efron's Methode der Handhabung von Unentschieden. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>);</p> | | | | | |

| Endpunkt | Pembrolizumab/CTx ^a | | CTx ^a | | Pembrolizumab/CTx vs. CTx ^a |
|--|--------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|--|
| | N ^b | Ereignis, n (%) | N ^b | Ereignis, n (%) | HR ^c [95 %-KI] |
| PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020 | | | | | |

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-146: Ergebnis für den Endpunkt OS (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a |
|----------|--|---|---|
| OS | 0,48 [0,26; 0,87] | 0,57 [0,36; 0,90] ^b | 0,84 [0,39; 1,79] |
| | | 0,59 [0,42; 0,84] ^c | 0,81 [0,40; 1,62] |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.
a: Indirekter Vergleich nach Bucher et. al.
b: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2018 entnommen.
c: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2020 entnommen.
CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020; Regeneron 2023b; Sanofi 2023b

Für den Endpunkt OS zeigte sich für die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund unter Cemiplimab/CTx gegenüber den aus der Primärpublikation (Paz-Ares 2018) zur Studie KEYNOTE 407 entnommenen Daten zur ZVT Pembrolizumab/CTx (PD-L1-Expression 1 - 49 %, plattenepitheliale Histologie) mit einem HR von 0,84 (95 % KI [0,39; 1,79]) ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil. Die Robustheit der Ergebnisse wird durch die Daten der nach einer medianen Follow-up-Zeit von 14,3 Monaten erfolgten Analyse der Studie KEYNOTE 407 (Paz-Ares 2020) mit einem HR von 0,81 (95 %-KI: [0,40; 1,62]) bestätigt (Tabelle 4-146).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS der Teilpopulation b2 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Subgruppenanalysen werden für den indirekten Vergleich nicht berichtet, da bereits die Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs auf Basis der Gesamtpopulation eingeschränkt ist und maximal die Ableitung von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen erlaubt. Da darüber hinaus für die Studien mit der jeweiligen ZVT keine patientenindividuellen Daten vorliegen, sind aussagekräftige Subgruppenanalysen nicht durchführbar, sodass auf diese verzichtet wird.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) | Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat]) |
|-------------------------------------|--|----------------------------------|---|
| Studie R2810-ONC-16113 | | | |
| ja (Regeneron 2021d) | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022c) EU-CTR (EU-CTR 0000e) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022b) | ja (Gogishvili 2022) | ja (Regeneron 2023a, 2023b; Sanofi 2023b) |

| Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) | Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat]) |
|---|---|--|--|
| KEYNOTE 024 | | | |
| nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022d) EU-CTR (EU-CTR 0000a) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2021b) AMIce (MSD 2022) Clinical Data EMA (EMA 2018) | ja (Brahmer 2017; Reck 2016; Reck 2019; Reck 2021; Satouchi 2020) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-02- 15-D-274) (MSD 2017) IQWiG Nutzenbewertung (A17-06, A17-28) (IQWiG 2017a, 2017b) | ja (MSD 2019a) |
| KEYNOTE 042 | | | |
| nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022e) EU-CTR (EU-CTR 0000d) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2022c) AMIce (MSD 2020c) | ja (de Castro 2022; Mok 2019) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04- 01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04- 01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c) | ja (MSD 2019a) |

| Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) | Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat]) |
|-------------------------------------|---|---|--|
| KEYNOTE 189 | | | |
| nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2023b) EU-CTR (EU-CTR 0000c) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023c) AMIce (MSD 2020b) | ja (Gadgeel 2020; Gandhi 2018; Garassino 2020; Rodríguez- Abreu 2021) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04- 01-D-447) (MSD 2019a) IQWiG Nutzenbewertung (A19-30, A19-61) (IQWiG 2019a, 2019d) | ja (MSD 2019a) |
| KEYNOTE 407 | | | |
| nein | ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022a) EU-CTR (EU-CTR 0000b) WHO-ICTRP (WHO-ICTRP 2023a) AMIce (MSD 2020a) | ja (Mazieres 2020; Novello 2023; Paz-Ares 2018; Paz- Ares 2020); Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-04- 01-D-448) (MSD 2019b) IQWiG Nutzenbewertung (A19-31, A19-62) (IQWiG 2019b, 2019c) | ja (MSD 2019b) |

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-147: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-149: 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 4-150: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein | ja | ja | ja | nein |
| | | | | | |
| | | | | | |

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-152: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK-, oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2023a).

Der im Beratungsgespräch mit dem G-BA definierten ZVT liegt die veraltete deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie zugrunde (AWMF 2018; G-BA 2021b). Mit der Veröffentlichung der neuen Version der Leitlinie entspricht die im Beratungsgespräch festgelegte ZVT von Cemiplimab nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (AWMF 2022). Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH leitet daher unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms die ZVT für das vorliegende Dossier neu ab.

ZVT im vorliegenden AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx sind demnach die folgenden Therapieoptionen:

Teilpopulation a: Für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie:

- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter Chemotherapie und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Teilpopulation b: Für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG steht die klinische Studie R2810-ONC-16113 zur Verfügung. Beim nutzenbewertungsrelevanten Teil 2 der Studie handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB oder IIIC) NSCLC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen, oder eines metastasierten (Stadium IV) NSCLC. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einem von zwei Behandlungsarmen zugeteilt und erhielten entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder Placebo jeweils in Kombination mit platinbasierter CTx. Die Wahl der Chemotherapie aus den Optionen für die CTx-Behandlung lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde für jeden Patienten vor der Randomisierung entschieden und dokumentiert. Die nachfolgenden Wirkstoffkombinationen kamen sowohl zusammen mit Cemiplimab im Untersuchungsarm als auch für sich allein im Vergleichsarm in Betracht (Tabelle 4-20):

- Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin
- Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin
- Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie)
- Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin (nur nicht-plattenepitheliale Histologie)

Weitere Studiendetails sind der Beschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

Die Studie R2810-ONC-16113 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2023). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-16113 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines IWRS. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo verblindet. Die Verabreichung des vom Prüfarzt gewählten platinbasierten CTx-Regimes erfolgte unverblindet entsprechend den lokalen Verschreibungsrichtlinien. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden von einem verblindeten IRC bewertet. Zur Beurteilung der Sicherheitsendpunkte stand ein ebenfalls verblindetes IDMC zur Verfügung (Regeneron 2021a). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien QoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden (G-BA 2023). Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses schränkte die EMA die Label-Population von Cemiplimab im vorliegenden AWG auf Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen ein. Zur Nutzenbewertung von Cemiplimab/CTx werden für Teilpopulation a, wie vom G-BA festgelegt (G-BA 2021b), Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % berücksichtigt, während Teilpopulation b auf Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % eingegrenzt wird. Weder für Teilpopulation a noch für Teilpopulation b liegen direkt vergleichende Studien gegenüber der jeweiligen ZVT (siehe Abschnitt 4.2.1) vor. Aus diesem Grund wurden zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG vier adjustierte indirekte Vergleiche zwischen Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx auf Basis der Studie R2810-ONC-16113 (Datenschnitt 14. Juni 2022) und der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie im vorliegenden Teilpopulation a sowie der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden Teilpopulation b über den Brückenkompator platinbasierte CTx für folgende Teilpopulationen des FAS durchgeführt:

Teilpopulation a: PD-L1-Expression ≥ 50 %

- Teilpopulation a1: nicht-plattenepitheliale Histologie und einer vor Randomisierung zugeteilten platinbasierten CTx, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin
- Teilpopulation a2: plattenepitheliale Histologie und einer vor Randomisierung zugeteilten platinbasierten CTx, bestehend aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Teilpopulation b: PD-L1-Expression 1 - 49 %

- Teilpopulation b1: nicht-plattenepitheliale Histologie und einer vor Randomisierung zugeteilten platinbasierten CTx, bestehend aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin

- Teilpopulation b2: plattenepitheliale Histologie und einer vor Randomisierung zugewiesenen platinbasierten CTx, bestehend aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin

Ad Teilpopulation a1: Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie wurden die Studien KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) und KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) herangezogen. Die Ergebnisse der beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ (MSD 2019a) für einen indirekten Vergleich mit der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkompator platinbasierte CTx in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Zur Ermöglichung des indirekten Vergleichs wurde die ITT-Population der beiden KEYNOTE-Studien auf Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und einer zuvor zugewiesenen CTx, bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 024) bzw. Carboplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 042), eingeschränkt. Für die Studie KEYNOTE 042 wurden darüber hinaus ausschließlich Patienten mit NSCLC Stadium IV berücksichtigt (MSD 2019a). Zur Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich zieht der G-BA das Fazit: „Die beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien [...] KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss. Die herangezogenen Studien sind somit hinsichtlich der Charakteristika der relevanten Teilpopulationen hinreichend vergleichbar“ (G-BA 2019a).

Sowohl die Studie KEYNOTE 024 als auch die Studie KEYNOTE 042 entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2023). Das Verzerrungspotenzial wird vom G-BA für beide Studien wie folgt beschrieben: „Das endpunkübergreifende Verzerrungspotenzial wird [...] als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

Ad Teilpopulation a2: Die Studie KEYNOTE 042 wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ebenfalls für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)“ (MSD 2019b) für einen indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkompator platinbasierte CTx berücksichtigt. Zu diesem Zweck wurde die ITT-Population der Studie auf Patienten mit plattenepithelialer Histologie, NSCLC Stadium IV und ein vor der Randomisierung zugewiesenes CTx-Regime aus Carboplatin + Paclitaxel eingeschränkt (MSD 2019b).

Ad Teilpopulation b1: Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx stand die Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt 08. November 2017) zur Verfügung. Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer in der im Abschnitt zu Teilpopulation a1 beschriebenen Nutzenbewertung für den

direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx und der ZVT Placebo/CTx herangezogen (Modul 4 B, (MSD 2019a)). Es wurden ausschließlich diejenigen Patienten der ITT-Population einbezogen, die eine PD-L1-Expression von < 50 % und ein NSCLC Stadium IV mit nicht-plattenepithelialer Histologie aufwiesen sowie ein CTx-Regime aus Carboplatin / Cisplatin und Pemetrexed erhielten. Das Nutzenbewertungsdossier im zugehörigen Modul 4 B des pharmazeutischen Unternehmers enthält keine separaten Angaben für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % (MSD 2019a). Daher wird im Rahmen des hier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs auf zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 189 zurückgegriffen, die Endpunktergebnisse für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % berichten. Da die Publikationen Baseline-Charakteristika ausschließlich für die Gesamtpopulation, d.h. unabhängig von der PD-L1-Expression wiedergeben, werden die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression von < 50 % aus Modul 4 B der Studie KEYNOTE 189 berücksichtigt.

Bei den Publikationen, die den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab/CTx und Pembrolizumab/CTx über den Brückenkomparator platinbasierte CTx für die Endpunkte OS und PFS ermöglichen, da sie entsprechende Daten für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % enthalten, handelt es sich um:

- Gandhi 2018: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (Primärpublikation)
- Rodríguez-Abreu 2021: Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189 (zur Bestätigung der Robustheit der Daten aus der Primärpublikation)

Die Studie KEYNOTE 189 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2023). Das Verzerrungspotenzial wird vom G-BA wie folgt beschrieben: „Das endpunkübergreifende Verzerrungspotenzial wird [...] als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019a).

Ad Teilpopulation b2: Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx wurde die Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt 03. April 2018) berücksichtigt. Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer in der im Abschnitt zu Teilpopulation a2 beschriebenen Nutzenbewertung für den direkten Vergleich zwischen Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx und der ZVT Placebo/CTx herangezogen (Modul 4 C, (MSD 2019b)). Es wurden ausschließlich diejenigen Patienten der ITT-Population einbezogen, die eine PD-L1-Expression von < 50 % und ein NSCLC Stadium IV mit plattenepithelialer Histologie aufwiesen sowie ein CTx-Regime aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhielten. Das Nutzenbewertungsdossier im zugehörigen Modul 4 C des pharmazeutischen Unternehmers (MSD 2019b) enthält keine separaten Angaben für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 %. Daher wird im Rahmen des hier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs auf

zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 407 zurückgegriffen, die Endpunktergebnisse für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % berichten. Da die Publikationen Baseline-Charakteristika ausschließlich für die Gesamtpopulation, d.h. unabhängig von der PD-L1-Expression wiedergeben, werden die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Baseline für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression von < 50 % aus Modul 4 C der Studie KEYNOTE 407 berücksichtigt.

Bei den Publikationen, die den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab/CTx und Pembrolizumab/CTx über den Brückenkomparator platinbasierte CTx für die Endpunkte OS und PFS ermöglichen, da sie entsprechende Daten für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % enthalten, handelt es sich um:

- Paz-Ares 2018: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (Primärpublikation)
- Paz-Ares 2020: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407 (zur Bestätigung der Robustheit der Daten aus der Primärpublikation)

Die Studie KEYNOTE 407 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie ebenfalls der Evidenzstufe Ib (G-BA 2023). Der G-BA beschreibt das Verzerrungspotenzial wie folgt: „Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft“ (G-BA 2019b).

Weitere Details zu den KEYNOTE-Studien sind den Beschreibungen in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 sowie den vorstehend gelisteten Publikationen zu entnehmen.

Vergleichbarkeit der Studien für den adjustierten indirekten Vergleich

Teilpopulation a1

Die Studie R2810-ONC-16113 und die meta-analytisch zusammengefassten Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander weitgehend homogen (Tabelle 4-117). Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Phase III-Studien mit parallelen Behandlungsarmen. Zur Ermöglichung des indirekten Vergleichs wurde das FAS der Studien auf Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$, nicht-plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugewiesenen CTx-Regime aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin eingeschränkt.

Ein Unterschied zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien besteht hinsichtlich des Tumorstadiums. In die Studie R2810-ONC-16113 wurden sowohl Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IIIC) als auch Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) eingebunden, während die Studie KEYNOTE 024 ausschließlich Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV)

untersuchte. Die Population der Studie KEYNOTE 042 enthielt zwar neben Patienten mit metastasiertem auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, für die Meta-Analyse mit der Studie KEYNOTE 024 wurden jedoch lediglich Patienten mit metastasiertem NSCLC berücksichtigt (MSD 2019a). Ein Ausschluss der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC der Studie R2810-ONC-16113 für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien wird aufgrund des geringen Anteils von lediglich 10 % der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC als nicht notwendig erachtet (Tabelle 4-117). Zudem sind die Ergebnisse für Cemiplimab/CTx in beiden Stadien vergleichbar. Darüber hinaus bestätigte ein Cochrane-Review, dass das Tumorstadium für Pembrolizumab keinen Effektmodifikator darstellt (Ferrara 2021).

Weitere Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien zeigten sich für die Geschlechterverteilung und die geografische Region. In der Studie R2810-ONC-16113 waren 81,2 % der Patienten männlich, in der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien dagegen 59,4 %. Aus Europa kamen in der Studie R2810-ONC-16113 75,4 % der Patienten, verglichen mit 36,9 % in der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien (Tabelle 4-117).

Darüber hinaus unterscheiden sich die Studien hinsichtlich des Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 lag der Anteil der aktiven Raucher zu Studienbeginn bei 33,3 %, im Gegensatz zu 14,5 % in der Meta-Analyse der KEYNOTE-Studien (Tabelle 4-117).

Teilpopulation a2

Die Studien R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 042 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika intern und untereinander ebenfalls weitgehend homogen (Tabelle 4-118). Zur Ermöglichung des indirekten Vergleichs wurde das FAS der Studien auf Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 %, plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugewiesenen CTx-Regime aus Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin eingeschränkt. In der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich ausschließlich Patienten mit NSCLC Stadium IV berücksichtigt (MSD 2019b). Ein Ausschluss der Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IIIC aus der Studie R2810-ONC-16113 für den adjustierten indirekten Vergleich ist aus den vorstehend zu Teilpopulation a1 aufgeführten Gründen nicht erforderlich.

Weitere Unterschiede zwischen den beiden Studien bestehen für Abstammung, geografische Region, ECOG-PS und Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 hatten alle Patienten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa, 1,8 % wiesen einen Baseline-ECOG-PS von 0 auf und 58,9 % rauchten zu Studienbeginn. In der Studie KEYNOTE 042 dagegen hatten 74,2 % der Patienten eine weiße Hautfarbe, 26,7 % kamen aus der EU, 24,2% hatten einen Baseline-ECOG-PS von 0 und 30,8 % waren aktive Raucher zu Studienbeginn (Tabelle 4-118).

Teilpopulation b1

Die Studie R2810-ONC-16113 und die Studie KEYNOTE 189 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika untereinander ebenfalls weitgehend homogen (Tabelle 4-119). Auch bei der KEYNOTE-Studie handelt es sich um eine

randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie mit parallelen Behandlungsarmen. Zur Ermöglichung des indirekten Vergleichs wurde das FAS der Studien auf Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 %, nicht-plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugewiesenen CTx-Regime aus Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin eingeschränkt.

Unterschiede zwischen der Studie R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189 finden sich für die demografischen Patientencharakteristika zu Baseline für Geschlecht, Abstammung, geografische Region, ECOG-PS und Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 waren in der Population mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % 73,3 % der Patienten männlich, 76,0 % hatten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa, 29,3 % wiesen einen ECOG-PS von 0 auf und 40,0 % waren aktive Raucher. Die Studie KEYNOTE 189 umfasste in der Population mit TPS < 50 % 60,8 % männliche Patienten, 92,4 % mit weißer Hautfarbe, 66,4 % EU-Bürger, 48,0 % mit ECOG-PS von 0 und 21,2 % aktive Raucher (Tabelle 4-119).

Teilpopulation b2

Die Studien R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 407 sind hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika untereinander ebenfalls weitgehend homogen (Tabelle 4-120). Auch bei der Studie KEYNOTE 407 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III-Studie mit parallelen Behandlungsarmen. Zur Ermöglichung des indirekten Vergleichs wurde das FAS der Studien auf Patienten mit TPS 1 - 49 %, plattenepithelialer Histologie und einem vor Randomisierung zugewiesenen CTx-Regime aus Paclitaxel oder nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin eingeschränkt.

Unterschiede zwischen den Studien betreffen Abstammung, geografische Region, ECOG-PS und Raucher-Status. In der Studie R2810-ONC-16113 hatten in der Population mit TPS 1 - 49 % jeweils 94,4 % der Patienten eine weiße Hautfarbe und kamen aus Europa, 4,2 % wiesen einen ECOG-PS von 0 auf und 62,5 % waren aktive Raucher. Die Studie KEYNOTE 407 umfasste in der Population mit einer PD-L1-Expression von < 50 % dagegen 72,3 % der Patienten mit weißer Hautfarbe, 43,9 % EU-Bürger, 30,0 % mit ECOG-PS von 0 und 27,1 % aktive Raucher (Tabelle 4-120).

Zusammenfassung

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind methodisch hochwertige RCT. Es handelt sich um Zulassungsstudien, für die das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird. Für den jeweiligen adjustierten indirekten Vergleich sind die Studien hinreichend gut geeignet. Die Abweichungen hinsichtlich der Baseline Charakteristika haben nicht das Ausmaß, dass ein adjustierter indirekter Vergleich nicht angemessen wäre. Dementsprechend wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen aufgrund der weitgehend homogenen Verteilung der Patientencharakteristika der vier Studien als gesichert erachtet. Da einem adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit der vier adjustierten indirekten Vergleiche auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, basierend auf den im Dossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichen, bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2019).

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

Tabelle 4-153: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab-Monotherapie auf Endpunktebene

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie HR [95 %-KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|--|--|--|--|---|
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (Teilpopulation a1 mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,34 [0,16; 0,70] | 0,79 [0,58; 1,09] | 0,43 [0,19; 0,94] | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 48 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 21 Patienten unter Placebo/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für die Meta-Analyse von KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 165 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 160 Patienten unter platinbasierter CTx ^{b,c} . | | | | |
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 042 (Teilpopulation a2 mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,71 [0,36; 1,40] | 0,60 [0,39; 0,94] | 1,18 [0,52; 2,66] | Kein Zusatznutzen |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie auf 35 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 21 Patienten unter Placebo/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie auf 57 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 63 Patienten unter platinbasierter CTx ^d . | | | | |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie HR [95 %KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|--|--|--|---|---|
| <p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.</p> <p>b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt (MSD 2019a).</p> <p>c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS $\geq 50\%$ herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt (MSD 2019a).</p> <p>d: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS $\geq 50\%$ im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt (MSD 2019b).</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score</p> <p>Quelle: MSD 2019b, 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023b</p> | | | | |

Tabelle 4-154: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx auf Endpunktebene

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|---|--|---|--|---|
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 189 | | | | |
| (Teilpopulation b1 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,53 [0,29; 1,00] | 0,55 [0,34; 0,90] ^b | 0,97 [0,44; 2,14] | Kein Zusatznutzen |
| | | 0,66 [0,46; 0,96] ^c | 0,81 [0,39; 1,67] | |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 53 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 22 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 189 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 162 Patienten unter Pembrolizumab/CTx und 88 Patienten unter Placebo/CTx^d.</p> | | | | |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a | Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene |
|--|--|---|---|---|
| Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 407 (Teilpopulation b2 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC) | | | | |
| Mortalität | | | | |
| OS | 0,48 [0,26; 0,87] | 0,57 [0,36; 0,90] ^e | 0,84 [0,39; 1,79] | Kein Zusatznutzen |
| | | 0,59 [0,42; 0,84] ^f | 0,81 [0,40; 1,62] | |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie auf 49 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 23 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 407 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie auf 157 Patienten unter Pembrolizumab/CTx und 153 Patienten unter Placebo/CTx^g.</p> <p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. b: Daten der Publikation von Gandhi et al. entnommen. c: Daten der Publikation von Rodríguez-Abreu entnommen. d: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 189 herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie berichten (Gandhi 2018; Rodríguez-Abreu 2021). e: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2018 entnommen. f: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2020 entnommen. g: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 407 herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie berichten (Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020). CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1 Quelle: Gandhi 2018; Paz-Ares 2018; Paz-Ares 2020; Rodríguez-Abreu 2021; Sanofi 2023b</p> | | | | |

Der Nutzen von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx wird anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-16113 dargestellt. Insgesamt weist Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im Vergleich zu platinbasierter CTx eine sehr hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit auf, die zu einer Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber platinhaltigen Kombinationstherapien der dritten Generation führt. Platinbasierte CTx stellt gemäß den aktuellen Leitlinien nicht mehr die ZVT im AWG dar, war aber für lange Zeit die maßgebliche Therapieoption. Die Ergebnisse zum Nutzen von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx werden anhand der Studie R2810-ONC-16113 in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte getrennt für die vom G-BA bestimmten Teilpopulationen:

- Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % (Teilpopulation a)
- Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % (Teilpopulation b)

Beide Teilpopulationen mussten jeweils nach Histologie getrennt betrachtet werden, da die Daten für die ZVT, Pembrolizumab in Monotherapie für Teilpopulation a und Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx in Teilpopulation b, getrennt nach Histologie vorlagen.

Insgesamt wurden vier adjustierte indirekte Vergleichen nach Bucher durchgeführt, wobei für die jeweilige Teilpopulation die beste verfügbare Datenquelle verwendet wurde. Die verwendeten Brückenkomparatoren und notwendigen Einschränkungen, um eine möglichst optimale Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, wurden in Abschnitt 4.4.1 beschrieben.

Zwei adjustierte indirekte Vergleiche wurden gegenüber Daten aus Einreichungen zur frühen Nutzenbewertung für den Wirkstoff Pembrolizumab in Monotherapie durchgeführt (Teilpopulation a). Für die Teilpopulation a und nicht-plattenepithelialer Histologie wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) und KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) aus der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ herangezogen (MSD 2019a). Für die Teilpopulation a und plattenepithelialer Histologie wurden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 042 verwendet, die für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in „Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)“ herangezogen wurden (MSD 2019b). Zwei adjustierte indirekte Vergleiche wurden gegenüber in Publikationen veröffentlichten Daten zu Pembrolizumab durchgeführt (Teilpopulation b). Für die Teilpopulation b und nicht plattenepithelialer Histologie wurden Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 verwendet. Für den adjustierte indirekte Vergleich wurde dabei die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % herangezogen. Für die Teilpopulation b und plattenepithelialer Histologie wurden Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 verwendet. Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde dabei die Subpopulation der Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % herangezogen.

Zur Bewertung des Zusatznutzen wird in allen vier Teilpopulationen der patientenrelevante Endpunkt OS dargestellt. OS ist der primäre Endpunkt der Studie R2810-ONC-16113. In allen in den indirekten Vergleichen angeführten Studien der ZVT Pembrolizumab in Monotherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) wurden auch Daten zu OS in den jeweils relevanten Teilpopulationen erhoben und berichtet. Es besteht für den Endpunkt OS in keiner Studie ein Hinweis auf eine Verzerrung. Die Erhebung des OS unterliegt keinen subjektiven Einflüssen, weshalb auch in Studien mit einem offenen Studiendesign, wie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, keine Verzerrung auf Endpunktebene vorliegt. Somit sind die Daten für den Endpunkt OS aller vier Pembrolizumab-Studien für den jeweiligen

adjustierten indirekten Vergleich gegenüber den OS-Daten der verblindeten Studie R2810-ONC-16113 geeignet.

Weitere Endpunkte können in keiner der betrachteten Teilpopulationen, unabhängig von der Histologie der Patienten, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Da die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein offenes Studiendesign haben, werden alle Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit als potenziell hoch verzerrt betrachtet. Auf die verblindet durchgeführte Studie R2810-ONC-16113 trifft das nicht zu, sodass für die Cemiplimab-Studie das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für diese Endpunkte niedrig ist. Bei adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen die Daten aus Studien mit einem offene Studiendesign herangezogen werden, wurden diese Endpunkte vom IQWiG als zu verzerrt betrachtet, als dass diese zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden könnten (IQWiG 2019c, 2019d, 2021). So führt das IQWiG zum Beispiel im Verfahren zu Lenvatinib im Nierenzellkarzinom aus:

„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist in beiden Studien hoch. Dies bedeutet, dass für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist. Daher wird für diese Endpunkte kein indirekter Vergleich durchgeführt.“

Der G-BA teilt diese Sichtweise des IQWiG in seiner Beschlussfassung (IQWiG 2021). Die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 sind verblindete RCT, so dass hier ein niedriges Verzerrungspotential besteht. Durch die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 % für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx sind jedoch die Daten für Pembrolizumab aus den jeweiligen Nutzenbewertungen nicht geeignet für den adjustierten indirekten Vergleich. Die in den Dossiers zu Pembrolizumab (Mono- bzw. Kombinationstherapie) angeführten Daten enthalten auch die Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % und es konnten keine Subgruppenergebnisse für die relevante Teilpopulation PD-L1-Expression 1 - 49 % entnommen werden. Daher wurde für die adjustierten indirekten Vergleiche für die Teilpopulation b auf die Publikationen der Daten für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 zurückgegriffen, in welchen auch OS-Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % berichtet wurden. Daten für andere Endpunkte liegen für diese Subgruppe nicht vor, da diese im jeweiligen Studienprotokoll nicht festgelegt war. Darüber hinaus waren weder die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch zur Sicherheit und Verträglichkeit in einer Form verfügbar, die den Anforderungen der Formatvorlage entspricht. Für die PRO-Endpunkte zur Morbidität oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren keine Time-to-Event-Analysen. Auch die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit werden ausschließlich deskriptiv dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS) – Teilpopulation a1 (Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC)

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in Monotherapie festgestellt werden. Das HR beträgt 0,43 [0,19; 0,94]. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem beträchtlichen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesamtüberleben (OS) – Teilpopulation a2 (Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC)

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 024 für die Patienten mit plattenepithelialer Histologie kein statistisch signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in Monotherapie festgestellt werden. Das HR beträgt 1,18 [0,52; 2,66]. Somit liegt kein bewertungsrelevanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für Patienten mit plattenepithelialer Histologie gegenüber der ZVT in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor.

Gesamtüberleben (OS) – Teilpopulation b1 (Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC)

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie kein statistisch signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx festgestellt werden. Das HR beträgt 0,97 [0,44; 2,14] in der Primärpublikation von (Gandhi 2018). Somit liegt kein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor, obwohl der adjustierte indirekte Vergleich einen numerischen Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx aufweist.

Gesamtüberleben (OS) – Teilpopulation b2 (Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC)

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 407 für die Patienten mit plattenepithelialer Histologie kein signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx festgestellt werden. Das HR beträgt 0,84 [0,39; 1,79] in der Primärpublikation von (Paz-Ares 2018). Somit liegt kein

bewertungsrelevanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für Patienten mit plattenepithelialer Histologie gegenüber der ZVT in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor, obwohl der adjustierte indirekte Vergleich einen numerischen Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx aufweist.

Morbidität

Es sind für keine Teilpopulation Endpunkte aus der patientenrelevanten Nutzenbewertungskategorie Morbidität für einen unverzerrten adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzen verfügbar.

Lebensqualität

Es sind für keine Teilpopulation Endpunkte aus der patientenrelevanten Nutzenbewertungskategorie Lebensqualität für einen unverzerrten adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzen verfügbar.

Sicherheit und Verträglichkeit

Es sind für keine Teilpopulation Endpunkte aus der patientenrelevanten Nutzenbewertungskategorie Sicherheit und Verträglichkeit für einen unverzerrten adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzen verfügbar.

Gesamtschau

Für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinsichtlich des primären Studienendpunktes OS ein statistisch signifikanter Vorteil beträchtlichen Ausmaßes zugunsten von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx. Für die weiteren Teilpopulationen ergab sich kein bewertungsrelevanter Vorteil für eine der Therapien. In den adjustierten indirekten Vergleichen für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer sowie plattenepithelialer Histologie zeigten sich numerische Vorteile für Cemiplimab hinsichtlich des Endpunkts OS. Lediglich im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie zeigte sich kein Vorteil für Cemiplimab. Allerdings beruht dieser Vergleich auf den Teilpopulationen mit den wenigsten Patienten. Da OS unzweifelhaft der bedeutendste Endpunkt in onkologischen Studien ist und weitere Endpunkte nicht bewertbar waren, ergibt sich somit in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.

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 4-155: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|
| Gesamtschau: Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist | Zusatznutzen nicht belegt |
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in $\geq 1 - 49$ % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist | Zusatznutzen nicht belegt |
| Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in $\geq 1 - 49$ % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist | Zusatznutzen nicht belegt |
| ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; | |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Das geplante AWG von Cemiplimab teilt sich gemäß des G-BA-Beratungsgesprächs in zwei Teilpopulationen auf (G-BA 2021b):

- Teilpopulation a: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einem TPS ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen
- Teilpopulation b: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einem TPS < 50 % (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen

Das AWG wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses entsprechend der Forderungen der EMA modifiziert. Die Änderung hat keine Auswirkung auf die bisherige Ableitung der ZVT. Die Patientenpopulation wurde auf Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert, eingeschränkt. Darüber hinaus liegt der im Beratungsgespräch mit dem G-BA definierten ZVT die veraltete deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie zugrunde (AWMF 2018; G-BA 2021a, 2021b). Mit der Veröffentlichung der neuen Version der Leitlinie entspricht die im Beratungsgespräch festgelegte ZVT von Cemiplimab nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (AWMF 2022). Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH leitet daher unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms die ZVT für das vorliegende Dossier neu ab und weicht dabei vom Beratungsgespräch ab.

Dementsprechend ergibt sich für die Teilpopulation a, Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen in Erstlinientherapie, folgende ZVT:

- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Für Cemiplimab wird diese Teilpopulation durch die Studie R2810-ONC-16113 abgedeckt. Bei der Studie R2810-ONC-16113 handelt es sich um eine pivotale, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, bei der ein direkter Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erfolgte. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab in der Teilpopulation a werden daher adjustierte indirekte Vergleiche von Cemiplimab gegenüber der ZVT Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte CTx herangezogen.

Für die Teilpopulation b, Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen in Erstlinientherapie, ergibt sich folgende ZVT:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Für Cemiplimab wird diese Teilpopulation durch die Studie R2810-ONC-16113 abgedeckt. Bei der Studie R2810-ONC-16113 handelt es sich um eine pivotale, randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie, bei der ein direkter Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erfolgte. Zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab in der Teilpopulation b werden daher adjustierte indirekte Vergleiche von Cemiplimab gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) und Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) über den Brückenkomparator platinbasierte CTx herangezogen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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

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.

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

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. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2018. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0*. Verfügbar unter:

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf, abgerufen am: 10.01.2023.

3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 2.1 – Dezember 2022*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/L_L_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
4. Awad M. M., Gadgeel S. M., Borghaei H. et al. 2021. *Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC*. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 16 (1), S. 162–168.
5. Bergman B., Aaronson N. K., Ahmedzai S. et al. 1994. *The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials*. European journal of cancer 30 (5), S. 635–642.
6. Brahmer J. R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2017. *Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial*. The Lancet. Oncology 18 (12), S. 1600–1609.
7. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Clinical Epidemiology 50 (6), S. 683–691.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>, abgerufen am: 04.01.2023.
9. de Castro G., Kudaba I., Wu Y.-L. et al. 2022. *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*. Journal of Clinical Oncology 28, S. JCO2102885.
10. Cella D., Herbst R. S., Lynch T. J. et al. 2005. *Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial*. Journal of clinical oncology 23 (13), S. 2946–2954.
11. Cheng Y., Zhang L., Hu J. et al. 2021. *Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407*. JTO clinical and research reports 2 (10), S. 100225.

12. ClinicalTrialsGOV 2022a. *A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775435?term=NCT02775435&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 02.03.2023.
13. ClinicalTrialsGOV 2022b. *A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)-China Extension Study*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875092?term=NCT03875092&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 02.03.2023.
14. ClinicalTrialsGOV 2022c. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03409614>, abgerufen am: 02.03.2023.
15. ClinicalTrialsGOV 2022d. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)*. Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738>, abgerufen am: 02.03.2023.
16. ClinicalTrialsGOV 2022e. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894?term=NCT02220894&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 02.03.2023.
17. ClinicalTrialsGOV 2022f. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444?term=NCT03850444&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 02.03.2023.
18. ClinicalTrialsGOV 2023a. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674?term=KEYNOTE-021&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 02.03.2023.
19. ClinicalTrialsGOV 2023b. *Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)*. Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680?term=NCT02578680&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 02.03.2023.

20. ClinicalTrialsGOV 2023c. *Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)-Japan Extension Study.*
Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950674?term=NCT03950674&draw=2&rank=1>,
abgerufen am: 02.03.2023.
21. Dabisch I., Dethling J., Dintsios C.-M. et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany.* Health economics review 4 (1), S. 2.
22. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
23. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung.* Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 107 (2), S. 120–128.
24. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000a. *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.* Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000323-25/DE>, abgerufen am: 02.03.2023.
25. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000b. *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).* Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000229-38/DE>, abgerufen am: 02.03.2023.
26. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000c. *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).* Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003694-15/DE>, abgerufen am: 02.03.2023.
27. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000d. *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).* Verfügbar unter:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001473-14/SE>, abgerufen am: 02.03.2023.
28. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000e. *A Randomized, Phase 3, Open-label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-*

- LI <50%*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001311-36/GB>, abgerufen am: 02.03.2023.
29. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
30. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
31. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
32. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
33. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Clinical reports for Keytruda - Extension of indication: EMEA/H/C/003820/II/0011*. Verfügbar unter: <https://clinicaldata.ema.europa.eu>, abgerufen am: 23.03.2023.
34. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No EMEA/H/C/004844/II/0028*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>, abgerufen am: 18.04.2023.
35. Ferrara R., Imbimbo M., Malouf R. et al. 2021. *Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer*. The Cochrane database of systematic reviews 4 (4), S. CD013257.
36. Gadgeel S., Rodríguez-Abreu D., Speranza G. et al. 2020. *Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. Journal of Clinical Oncology 38 (14), S. 1505–1517.
37. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. 2018. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine 378 (22), S. 2078–2092.

38. Garassino M. C., Gadgeel S., Esteban E. et al. 2020. *Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet. Oncology 21 (3), S. 387–397.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Vom: 03. August 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf, abgerufen am: 23.08.2021.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie): Vom 19. September 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf, abgerufen am: 24.01.2023.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel): Vom 19. September 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (Neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten): Vom 15. Oktober 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6935/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_TrG.pdf, abgerufen am: 24.01.2023.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang 2021-B-319 Cemiplimab. Stand: November 2021*. Data on file.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-319*. Data on file.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 4. Februar 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
46. Gogishvili M., Melkadze T., Makharadze T. et al. 2022. *Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial*. *Nature medicine* 28 (11), S. 2374–2380.
47. Horinouchi H., Nogami N., Saka H. et al. 2021. *Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study*. *Cancer science* 112 (8), S. 3255–3265.
48. Huang B., Tian L., Talukder E. et al. 2018. *Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study*. *JAMA oncology* 4 (6), S. 874–876.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a. *IQWiG-Berichte - Nr. 509: Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A17-06, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a17-06_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b. *IQWiG-Berichte - Nr. 522: Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-06: Auftrag: A17-28, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a17-28_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a17-06_v1-0.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019a. *IQWiG-Berichte - Nr. 784: Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A19-30, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-30_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019b. *IQWiG-Berichte - Nr. 786: Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A19-31, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-31_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019c. *IQWiG-Berichte – Nr. 803: Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31: Auftrag: A19-62, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-62_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-31_v1-0.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019d. *IQWiG-Berichte-Nr. 804: Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinations-*

chemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30: Auftrag: A19-61, Version: 1.0.

Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-61_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-30_v1-0.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.

55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *IQWiG-Berichte - Nr. 1089: Lenvatinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Auftrag: A20-122, Version: 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4367/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lenvatinib_D-620.pdf, abgerufen am: 27.03.2023.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022.* Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 04.01.2023.
57. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals (ICH) 2023. *Was ist neu: MedDRA Version 26.0.* Verfügbar unter: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/whatsnew_26_0_German.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
58. Kaufman H. L., Andtbacka R. H. I., Collichio F. A. et al. 2017. *Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials.* Journal for immunotherapy of cancer 5 (1), S. 72.
59. Langer C. J., Gadgeel S. M., Borghaei H. et al. 2016. *Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study.* The Lancet. Oncology 17 (11), S. 1497–1508.
60. Mazieres J., Kowalski D., Luft A. et al. 2020. *Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.* Journal of Clinical Oncology 38 (3), S. 271–280.
61. Mok T. S. K., Wu Y.-L., Kudaba I. et al. 2019. *Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.* Lancet (London, England) 393 (10183), S. 1819–1830.
62. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2017. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 4A: vom: 09.02.20217.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
63. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 4B.* Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtplatteneithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder

- ALK-positive Tumormutationen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
64. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 4C*. Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3028/2019-03-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
65. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2020a. *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): CLINICAL STUDY REPORT P407V02MK3475*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-485080-20201208124643.pdf>, abgerufen am: 23.03.2023.
66. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2020b. *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): CLINICAL STUDY REPORT P189V02MK3475*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-C8AE18-20201006142816.pdf>, abgerufen am: 23.03.2023.
67. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2020c. *A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042): CLINICAL STUDY REPORT P042V02MK3475*. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2671999-1-0-2B26DE-20200617142432.pdf>, abgerufen am: 23.03.2023.
68. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2022. *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: CLINICAL STUDY REPORT P024MK3475*. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2145_01-2-0-CE336C-20220110151635.pdf, abgerufen am: 23.03.2023.
69. Müller V., Fuxius S., Steffens C.-C. et al. 2014. *Quality of life under capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer: data from a german non-interventional surveillance study*. *Oncology Research and Treatment* 37 (12), S. 748–755.
70. National Cancer Institute (NCI) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03*. Verfügbar unter: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, abgerufen am: 04.01.2023.
71. Novello S., Kowalski D. M., Luft A. et al. 2023. *Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study*. *Journal of Clinical Oncology* 2023, S. JCO2201990.

72. Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. 2018. *Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine* 379 (21), S. 2040–2051.
73. Paz-Ares L., Vicente D., Tafreshi A. et al. 2020. *A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407*. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 15 (10), S. 1657–1669.
74. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2016. *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine* 375 (19), S. 1823–1833.
75. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2021. *Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50* . *Journal of Clinical Oncology* 39 (21), S. 2339–2349.
76. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. G. et al. 2019. *Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater*. *Journal of Clinical Oncology* 37 (7), S. 537–546.
77. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021a. *Independent Data Monitoring Committee Charter zur Studie R2810-ONC-11613*. Data on file.
78. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021b. *Memo zum SAP: Alpha spending for the 2nd Interim Analysis of OS for Study R2810-ONC-16113 Part 2*. Data on file.
79. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021c. *Patient Reported Outcomes Report: A Two-Part, Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. Data on file.
80. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021d. *R2810-ONC-16113 Part 2 Primary Analysis Clinical Study Report: A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. Data on file.
81. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021e. *Statistical Analysis Plan Version 2.0 - R2810-ONC-16113: A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. Data on file.
82. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023a. *Zusatzanalysen (Abbildungen) zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113: Zweiter Datenschnitt*. Data on file.

83. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023b. *Zusatzanalysen (Tabellen) zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113: Zweiter Datenschnitt*. Data on file.
84. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
85. Rodríguez-Abreu D., Powell S. F., Hochmair M. J. et al. 2021. *Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 32 (7), S. 881–895.
86. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.
87. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Zusatzanalysen (adjustierter indirekter Vergleich) zur Studie R2810-ONC-16113*. Data on file.
88. Satouchi M., Nosaki K., Takahashi T. et al. 2020. *First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset*. *Cancer science* 111 (12), S. 4480–4489.
89. Velikova G., Booth L., Smith A. B. et al. 2004. *Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial*. *Journal of clinical oncology* 22 (4), S. 714–724.
90. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) 2017. *vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien: Zusammenfassung*. Verfügbar unter: <https://www.vfa-bio.de/embed/positionspapier-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf>, abgerufen am: 04.01.2023.
91. Wagner G. 2002. *II Lebensqualität: EORTC-QLQ C30*. Verfügbar unter: <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/B2.pdf>, abgerufen am: 04.01.2023.
92. WHO-ICTRP 2021a. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021)*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039674>, abgerufen am: 02.03.2023.
93. WHO-ICTRP 2021b. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024)*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142738>, abgerufen am: 02.03.2023.
94. WHO-ICTRP 2022a. *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) Scientific title: 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). Verfügbar unter:

<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850444>, abgerufen am: 02.03.2023.

95. WHO-ICTRP 2022b. *A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409614>, abgerufen am: 02.03.2022.
96. WHO-ICTRP 2022c. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220894>, abgerufen am: 02.03.2023.
97. WHO-ICTRP 2023a. *A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435>, abgerufen am: 02.03.2023.
98. WHO-ICTRP 2023b. *A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)-China Extension Study*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875092>, abgerufen am: 02.03.2023.
99. WHO-ICTRP 2023c. *Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680>, abgerufen am: 02.03.2023.
100. WHO-ICTRP 2023d. *Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)-Japan Extension Study*. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03950674>, abgerufen am: 02.03.2023.
101. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.
102. Wu Y.-L., Zhang L., Fan Y. et al. 2021. *Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study*. International journal of cancer 148 (9), S. 2313–2320.

103. Zitzler N., Schulz C., Hofmann S. et al. 2011. *Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Lungenkarzinom: Aktualisierung des Fragebogenmoduls EORTC QLQ-LC13*. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 43 (04), S. 154–159.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to February 14, 2023 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung neoplasms/ | 269700 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 632603 |
| 3 | 1 or 2 | 633551 |
| Intervention | | |
| 4 | (Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 309 |
| Studientyp | | |
| 5 | randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. | 1071256 |
| Zusammenführung | | |
| 6 | 3 and 4 and 5 | 14 |
| 7 | remove duplicates from 6 | 13 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 February 13 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung tumor/ | 462122 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 1066762 |
| 3 | 1 or 2 | 1071449 |
| Intervention | | |
| 4 | exp Cemiplimab/ | 1398 |
| 5 | (Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 1485 |
| 6 | 4 or 5 | 1485 |
| Studientyp | | |
| 7 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 2179979 |
| Zusammenführung | | |
| 8 | 3 and 6 and 7 | 108 |
| 9 | remove duplicates from 8 | 106 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | January 2023 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung neoplasms/ | 10185 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 44089 |
| 3 | 1 or 2 | 44089 |
| Intervention | | |
| 4 | (Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 103 |
| Zusammenführung | | |
| 5 | 3 and 4 | 49 |
| 6 | remove duplicates from 5 | 49 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 2005 to February 8, 2023 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 2657 |
| Intervention | | |
| 2 | (Cemiplimab* or REGN2810 or REGN 2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 2 |
| Zusammenführung | | |
| 3 | 1 and 2 | 2 |
| 4 | remove duplicates from 3 | 2 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach Studien mit Cemiplimab**

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to February 14, 2023 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung neoplasms/ | 269700 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 632603 |
| 3 | 1 or 2 | 633551 |
| Intervention | | |
| 4 | (Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 309 |
| Studientyp | | |
| 5 | randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. | 1071256 |
| Zusammenführung | | |
| 6 | 3 and 4 and 5 | 14 |
| 7 | remove duplicates from 6 | 13 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 February 13 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung tumor/ | 462122 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 1066762 |
| 3 | 1 or 2 | 1071449 |
| Intervention | | |
| 4 | exp Cemiplimab/ | 1398 |
| 5 | (Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 1485 |
| 6 | 4 or 5 | 1485 |
| Studientyp | | |
| 7 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 2179979 |
| Zusammenführung | | |
| 8 | 3 and 6 and 7 | 108 |
| 9 | remove duplicates from 8 | 106 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | January 2023 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung neoplasms/ | 10185 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 44089 |
| 3 | 1 or 2 | 44089 |
| Intervention | | |
| 4 | (Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 103 |
| Zusammenführung | | |
| 5 | 3 and 4 | 49 |
| 6 | remove duplicates from 5 | 49 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 2005 to February 8, 2023 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 2657 |
| Intervention | | |
| 2 | (Cemiplimab* or REGN2810 or REGN 2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af. | 2 |
| Zusammenführung | | |
| 3 | 1 and 2 | 2 |
| 4 | remove duplicates from 3 | 2 |

Suche nach Studien mit der ZVT Pembrolizumab

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1946 to February 14, 2023 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung neoplasms/ | 269700 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 632603 |
| 3 | 1 or 2 | 633551 |
| Intervention | | |
| 4 | (Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af. | 8365 |
| Studientyp | | |
| 5 | randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp. | 1071256 |
| Zusammenführung | | |
| 6 | 3 and 4 and 5 | 306 |
| 7 | remove duplicates from 6 | 305 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2023 February 13 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung tumor/ | 462122 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 1066762 |
| 3 | 1 or 2 | 1071449 |
| Intervention | | |
| 4 | exp Pembrolizumab/ | 31963 |
| 5 | (Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af. | 33636 |
| 6 | 4 or 5 | 33636 |
| Studientyp | | |
| 7 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 2179979 |
| Zusammenführung | | |
| 8 | 3 and 6 and 7 | 1927 |
| 9 | remove duplicates from 8 | 1845 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | January 2023 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | exp lung neoplasms/ | 10185 |
| 2 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or nonsmall cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 44089 |
| 3 | 1 or 2 | 44089 |
| Intervention | | |
| 4 | (Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af. | 2653 |
| Zusammenführung | | |
| 5 | 3 and 4 | 883 |
| 6 | remove duplicates from 5 | 873 |

| | | |
|------------------------|---|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 15.02.2023 | |
| Zeitsegment | 2005 to February 8, 2023 | |
| Suchfilter | - | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| Indikation | | |
| 1 | ((lung* or pulmon* or bronch* or peribronch* or thoraci* or respirator* or non-small cell or non?small cell or non-small-cell) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or sarcom* or adenocarcino*)).af. | 2657 |
| Intervention | | |
| 2 | (Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).af. | 41 |
| Zusammenführung | | |
| 3 | 1 and 2 | 34 |
| 4 | remove duplicates from 3 | 34 |

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](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search – other terms |
| Suchstrategie | (Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8) |
| Treffer | 24 |

| | |
|--------------------------|--|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search |
| Suchstrategie | (NSCLC OR "Non-small cell lung cancer") AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8) |
| Treffer | 6 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP (WHO) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search |
| Suchstrategie | NSCLC AND Cemiplimab OR Non-small cell lung cancer AND Cemiplimab OR NSCLC AND REGN2810 OR Non-small cell lung cancer AND REGN2810 OR NSCLC AND SAR-439684 OR Non-small cell lung cancer AND SAR-439684 OR NSCLC AND Libtayo OR Non-small cell lung cancer AND Libtayo OR NSCLC AND Cemiplimab-rwlc OR Non-small cell lung cancer AND Cemiplimab-rwlc OR NSCLC AND 6QVL057INT OR Non-small cell lung cancer AND 6QVL057INT OR NSCLC AND 1801342-60-8 OR Non-small cell lung cancer AND 1801342-60-8 |
| Treffer | 21 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien mit Cemiplimab

| | |
|--------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search – other terms |
| Suchstrategie | (Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8) |
| Treffer | 24 |

| | |
|--------------------------|--|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search |
| Suchstrategie | (NSCLC OR "Non-small cell lung cancer") AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8) |
| Treffer | 6 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP (WHO) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search |
| Suchstrategie | NSCLC AND Cemiplimab OR Non-small cell lung cancer AND Cemiplimab OR NSCLC AND REGN2810 OR Non-small cell lung cancer AND REGN2810 OR NSCLC AND SAR-439684 OR Non-small cell lung cancer AND SAR-439684 OR NSCLC AND Libtayo OR Non-small cell lung cancer AND Libtayo OR NSCLC AND Cemiplimab-rwlc OR Non-small cell lung cancer AND Cemiplimab-rwlc OR NSCLC AND 6QVL057INT OR Non-small cell lung cancer AND 6QVL057INT OR NSCLC AND 1801342-60-8 OR Non-small cell lung cancer AND 1801342-60-8 |
| Treffer | 21 |

Suche nach Studien mit der ZVT Pembrolizumab

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search – other terms |
| Suchstrategie | (Non-small cell lung cancer OR NSCLC) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR SCH-900475) |
| Treffer | 505 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search |
| Suchstrategie | (NSCLC OR "Non-small cell lung cancer") AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475 OR Keytruda) |
| Treffer | 128 |

| | |
|--------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP (WHO) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 15.02.2023 |
| Eingabeoberfläche | Standard search |
| Suchstrategie | NSCLC AND Pembrolizumab OR Non-small cell lung cancer AND Pembrolizumab OR NSCLC AND Lambrolizumab OR Non-small cell lung cancer AND Lambrolizumab OR NSCLC AND MK-3475 OR Non-small cell lung cancer AND MK-3475 OR NSCLC AND SCH-900475 OR Non-small cell lung cancer AND SCH-900475 OR NSCLC AND Keytruda OR Non-small cell lung cancer AND Keytruda |
| Treffer | 543 |

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

| # | Publikation | Ausschlussgrund (Tabelle 4-6) |
|---|--|-------------------------------|
| 1 | Wang Y., Han H., Zhang F. et al. 2022. <i>Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis</i> . British journal of cancer 127 (5), S. 948–956. | A2 |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Cemiplimab

| # | Publikation | Ausschlussgrund (Tabelle 4-6) |
|---|--|-------------------------------|
| 1 | Wang Y., Han H., Zhang F. et al. 2022. <i>Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis</i> . British journal of cancer 127 (5), S. 948–956. | A2 |
| 2 | Xue C., Zheng S., Dong H. et al. 2021. <i>Association Between Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors and Sex: An Updated Meta-Analysis on 21 Trials and 12,675 Non-Small Cell Lung Cancer Patients</i> . Frontiers in oncology 11, S. 627016. | A2 |

Suche nach RCT mit der ZVT Pembrolizumab (Mono- bzw. Kombinationstherapie)

| # | Publikation | Ausschlussgrund (Tabelle 4-6) |
|---|--|-------------------------------|
| 1 | Borghaei H., Langer C. J., Paz-Ares L. et al. 2020. <i>Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials</i> . Cancer 126 (22), S. 4867–4877. | A1 |
| 2 | Cao R., Ma J.-T., Zhang S.-L. et al. 2019. <i>Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis</i> . Cancer medicine 8 (11), S. 5033–5046. | A8 |

| # | Publikation | Ausschlussgrund (Tabelle 4-6) |
|----|--|-------------------------------|
| 3 | Fukuda N., Horita N., Katakura S. et al. 2021. <i>The best regimens for chemo-naïve incurable non-squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1, tumor proportion score 1-49%: a network meta-analysis</i> . Translational lung cancer research 10 (8), S. 3550–3566. | A8 |
| 4 | Gadgeel S. M., Stevenson J. P., Langer C. J. et al. 2018. <i>Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase I cohorts from the KEYNOTE-021 study</i> . Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 125, S. 273–281. | A3 |
| 5 | García-González J., Ruiz-Bañobre J., Afonso-Afonso F. J. et al. 2020. <i>PD-(L)1 Inhibitors in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Pairwise Meta-Analysis</i> . Journal of clinical medicine 9 (7), S. n. a. | A8 |
| 6 | Garon E.B. Kim J.S. Govindan R., Garon E. B., Kim J. S. et al. 2021. <i>Pemetrexed maintenance with or without pembrolizumab in non-squamous non-small cell lung cancer: A cross-trial comparison of KEYNOTE-189 versus PARAMOUNT, PRONOUNCE, and JVBL</i> . Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 151, S. 25–29. | A8 |
| 7 | Garon E. B., Aerts J., Kim J. S. et al. 2021. <i>Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189</i> . Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 155, S. 53–60. | A8 |
| 8 | Gong T., Liu L., Liu Y. et al. 2022. <i>Efficacy and safety of pembrolizumab for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of phase II and III randomized controlled trials</i> . Journal of chemotherapy (Florence, Italy) 34 (7), S. 427–435. | A8 |
| 9 | Gu J., Shi L., Jiang X. et al. 2022. <i>Severe immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized clinical trials</i> . Cancer immunology, immunotherapy : CII 71 (9), S. 2239–2254. | A8 |
| 10 | Huang M., Pietanza M. C., Samkari A. et al. 2019. <i>Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer</i> . Pharmacoeconomics 37 (1), S. 105–116. | A5 |
| 11 | Kim R., Keam B., Hahn S. et al. 2019. <i>First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis</i> . Clinical lung cancer 20 (5), S. 331-338.e4. | A8 |
| 12 | Li F. und Dong X. 2021. <i>Pembrolizumab provides long-term survival benefits in advanced non-small cell lung cancer: The 5-year outcomes of the KEYNOTE-024 trial</i> . Thoracic cancer 12 (23), S. 3085–3087. | A8 |
| 13 | Li L., Xu F., Chen Y. et al. 2020. <i>Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review</i> . BMJ open 10 (11), S. e034010. | A8 |
| 14 | Li Z.-Q., Yan H.-C., Gu J.-J. et al. 2020. <i>Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors versus platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis of randomized controlled trials</i> . Pharmacological research 160, S. 105194. | A8 |

| # | Publikation | Ausschlussgrund (Tabelle 4-6) |
|----|---|-------------------------------|
| 15 | Li S., Zhang S., Liu J. et al. 2019. <i>The effect of PD-L1/PD-1 immunotherapy in the treatment of squamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.</i> Journal of thoracic disease 11 (11), S. 4453–4463. | A8 |
| 16 | Mountzios G., Remon J., Novello S. et al. 2019. <i>Position of an international panel of lung cancer experts on the decision for expansion of approval for pembrolizumab in advanced non-small-cell lung cancer with a PD-L1 expression level of $\geq 1\%$ by the USA Food and Drug Administration.</i> Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 30 (11), S. 1686–1688. | A8 |
| 17 | Peng T.-R., Lin H.-H., Tsai F.-P. et al. 2021. <i>Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.</i> Thoracic cancer 12 (21), S. 2873–2885. | A8 |
| 18 | Peng T.-R. und Wu T.-W. 2019. <i>Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials.</i> Thoracic cancer 10 (5), S. 1176–1181. | A8 |
| 19 | Powell S. F., Rodríguez-Abreu D., Langer C. J. et al. 2021. <i>Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407.</i> Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 16 (11), S. 1883–1892. | A8 |
| 20 | Satouchi M., Nosaki K., Takahashi T. et al. 2021. <i>First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset.</i> Cancer science 112 (12), S. 5000–5010. | A8 |
| 21 | Shi Y., Duan J., Guan Q. et al. 2020. <i>Effectivity and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for different level of PD-L1-positive, advanced NSCLC: A meta-analysis of 4939 patients from randomized controlled trials.</i> International immunopharmacology 84, S. 106452. | A8 |
| 22 | Udayakumar S., Parmar A., Leighl N. B. et al. 2022. <i>Pembrolizumab alone or with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.</i> Critical reviews in oncology/hematology 173, S. 103660. | A8 |
| 23 | Wang Y., Han H., Zhang F. et al. 2022. <i>Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis.</i> British journal of cancer 127 (5), S. 948–956. | A8 |
| 24 | Wang C., Qiao W., Jiang Y. et al. 2020. <i>The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.</i> Journal of cellular physiology 235 (5), S. 4913–4927. | A8 |
| 25 | Xu Y., Wan B., Chen X. et al. 2019. <i>The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.</i> Translational lung cancer research 8 (4), S. 413–428. | A8 |
| 26 | Zhang W., Gu J., Bian C. et al. 2021. <i>Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.</i> Frontiers in pharmacology 12, S. 686876. | A8 |

| # | Publikation | Ausschlussgrund (Tabelle 4-6) |
|----|--|-------------------------------|
| 27 | Zhou Y., Lin Z., Zhang X. et al. 2019. <i>First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy</i> . Journal for immunotherapy of cancer 7 (1), S. 120. | A8 |

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03580694*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580694>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC: NCT03916627*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916627>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
3. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With Anticancer Agents: NCT05094804*. OncoResponse, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
4. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer: NCT03430063*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430063>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
5. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors: NCT04460456*. Silverback Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
6. ClinicalTrialsGOV 2022. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03409614*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001311-36. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409614>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
7. ClinicalTrialsGOV 2022. *Dose Escalation and Expansion Study of SAR444200 in Adult Participants With Advanced Solid Tumors: NCT05450562*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006623-17. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450562>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
8. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UVI Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05344209*. Vestre Viken Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05344209>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
9. ClinicalTrialsGOV 2022. *Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients: NCT05429866*. Jules Bordet Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429866>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
10. ClinicalTrialsGOV 2022. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
11. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients: NCT04291105*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291105>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
12. ClinicalTrialsGOV 2022. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03515629*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
13. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety and Pharmacokinetics of REGN2810 (Cemiplimab) Anti-programmed Death-ligand 1 (Anti-PD-1) in Japanese Adult Patients With Advanced Malignancies: NCT03233139*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233139>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
14. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cemiplimab - TP Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT05376553*. Krzysztof Misiukiewicz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05376553>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
15. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03088540*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088540>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
16. ClinicalTrialsGOV 2022. *THIO Sequenced With Cemiplimab in Advanced NSCLC: NCT05208944*. Maia Biotechnology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05208944>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
17. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of IL6-receptor Antibody Sarilumab in Combination With antiPDI Antibody Cemiplimab for Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05704634*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05704634>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
18. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Observational Study to Assess the Effectiveness and Safety of Cemiplimab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Routine Clinical Practice Settings in Europe (CEMI-LUNG): NCT05363319*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05363319>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. ClinicalTrialsGOV 2023. *Anti-PD-1 Re-challenge After Immune Priming by Ipilimumab and Immune Boosting by Radiotherapy in Advanced NSCLC: NCT05401786*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05401786>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
20. ClinicalTrialsGOV 2023. *Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BNT116 Alone and in Combinations in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT05142189*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004739-94. BioNTech SE (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05142189>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
21. ClinicalTrialsGOV 2023. *Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors: NCT04157985*. Antoinette J Wozniak, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
22. ClinicalTrialsGOV 2023. *PCSK9 Inhibitor and PD-1 Inhibitor in Patients With Metastatic, Refractory To Prior Anti PD-1 Non-small Cell Lung: NCT05553834*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553834>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
23. ClinicalTrialsGOV 2023. *REGN7075 in Combination With Cemiplimab in Adult Participants With Advanced Solid Tumors: NCT04626635*. Studiennummer des Sponsors: 2022-501234-37. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626635>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
24. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of Intravenous Cemiplimab Plus BNT116 Versus Cemiplimab Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Adult Participants With PD-L1 = 50%: NCT05557591*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006901-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05557591>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
25. EU-Clinical Trials Register 0000. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PDL1 + NON-SMALL*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaneuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
26. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding, Phase 2 Study Evaluating THIO Sequenced with Cemiplimab (LIBTAYO(r)) in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005136-34. MAIA Biotechnology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005136-34, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
27. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advan*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
28. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients wit*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003684-35, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
29. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

30. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Sm.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001311-36. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001311-36, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
31. WHO ICTRP 2018. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
32. WHO ICTRP 2019. *A Study Of REGN2810 (Anti-PD 1 Antibody) Versus Standard Of Care In Patients With Lung Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-CZ>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
33. WHO ICTRP 2019. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in patients with lung cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003684-35-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
34. WHO ICTRP 2019. *Isatuximab in Combination with REGN2810 (cemiplimab) in Patients with Advanced Malignancies.* Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002846-61-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
35. WHO ICTRP 2020. *A STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS STANDARD OF CARE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER.* Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-BG>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
36. WHO ICTRP 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03515629.* Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
37. WHO ICTRP 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03580694.* Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580694>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
38. WHO ICTRP 2021. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer: NCT03430063.* Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430063>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
39. WHO ICTRP 2021. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819.* Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367819>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
40. WHO ICTRP 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC: NCT03916627.* Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916627>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
41. WHO ICTRP 2022. *A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With Anticancer Agents: NCT05094804*. OncoResponse, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05094804>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
42. WHO ICTRP 2022. *Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03409614*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001311-36. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03409614>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
43. WHO ICTRP 2022. *Phase 2 Trial of Voyager VI in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients: NCT04291105*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291105>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
44. WHO ICTRP 2022. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03088540*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088540>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
45. WHO ICTRP 2022. *THIO Sequenced With Cemiplimab in Advanced NSCLC: NCT05208944*. Maia Biotechnology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05208944>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
46. WHO ICTRP 2023. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF: NCT03088540*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals Inc, (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-17>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
47. WHO ICTRP 2023. *An Observational Study to Assess the Effectiveness and Safety of Cemiplimab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Routine Clinical Practice Settings in Europe (CEMI-LUNG): NCT05363319*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05363319>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
48. WHO ICTRP 2023. *Anti-PD-1 Re-challenge After Immune Priming by Ipilimumab and Immune Boosting by Radiotherapy in Advanced NSCLC: NCT05401786*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401786>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
49. WHO ICTRP 2023. *Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BNT116 Alone and in Combinations in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT05142189*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004739-94. BioNTech SE (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05142189>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
50. WHO ICTRP 2023. *PCSK9 Inhibitor and PD-1 Inhibitor in Patients With Metastatic, Refractory To Prior Anti PD-1 Non-small Cell Lung: NCT05553834*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05553834>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
51. WHO ICTRP 2023. *Safety and Efficacy of Intravenous Cemiplimab Plus BNT116 Versus Cemiplimab Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Adult Participants With PD-L1 = 50%: NCT05557591*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006901-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05557591>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit Cemiplimab

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03580694*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580694>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC: NCT03916627*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916627>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
3. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With Anticancer Agents: NCT05094804*. OncoResponse, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
4. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer: NCT03430063*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430063>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
5. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors: NCT04460456*. Silverback Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
6. ClinicalTrialsGOV 2022. *Dose Escalation and Expansion Study of SAR444200 in Adult Participants With Advanced Solid Tumors: NCT05450562*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006623-17. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450562>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
7. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UVI Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05344209*. Vestre Viken Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05344209>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
8. ClinicalTrialsGOV 2022. *Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients: NCT05429866*. Jules Bordet Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429866>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
9. ClinicalTrialsGOV 2022. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
10. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients: NCT04291105*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291105>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
11. ClinicalTrialsGOV 2022. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03515629*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
12. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety and Pharmacokinetics of REGN2810 (Cemiplimab) Anti-programmed Death-ligand 1 (Anti-PD-1) in Japanese Adult Patients With Advanced Malignancies: NCT03233139*.

- Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233139>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
13. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cemiplimab - TP Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT05376553*. Krzysztof Misiukiewicz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05376553>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
14. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03088540*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088540>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
15. ClinicalTrialsGOV 2022. *THIO Sequenced With Cemiplimab in Advanced NSCLC: NCT05208944*. Maia Biotechnology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05208944>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
16. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of IL6-receptor Antibody Sarilumab in Combination With antiPD1 Antibody Cemiplimab for Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05704634*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05704634>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
17. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Observational Study to Assess the Effectiveness and Safety of Cemiplimab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Routine Clinical Practice Settings in Europe (CEMI-LUNG): NCT05363319*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05363319>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
18. ClinicalTrialsGOV 2023. *Anti-PD-1 Re-challenge After Immune Priming by Ipilimumab and Immune Boosting by Radiotherapy in Advanced NSCLC: NCT05401786*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05401786>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. ClinicalTrialsGOV 2023. *Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BNT116 Alone and in Combinations in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT05142189*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004739-94. BioNTech SE (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05142189>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
20. ClinicalTrialsGOV 2023. *Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors: NCT04157985*. Antoinette J Wozniak, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
21. ClinicalTrialsGOV 2023. *PCSK9 Inhibitor and PD-1 Inhibitor in Patients With Metastatic, Refractory To Prior Anti PD-1 Non-small Cell Lung: NCT05553834*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553834>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
22. ClinicalTrialsGOV 2023. *REGN7075 in Combination With Cemiplimab in Adult Participants With Advanced Solid Tumors: NCT04626635*. Studiennummer des Sponsors: 2022-501234-37. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626635>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
23. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of Intravenous Cemiplimab Plus BNT116 Versus Cemiplimab Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Adult Participants With PD-L1 = 50%: NCT05557591*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006901-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05557591>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
24. EU-Clinical Trials Register 0000. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PD L1 + NON-SMALL*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
25. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding, Phase 2 Study Evaluating THIO Sequenced with Cemiplimab (LIBTAYO(r)) in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005136-34. MAIA Biotechnology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005136-34, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
26. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advan*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
27. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
28. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients wit*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003684-35, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
29. WHO ICTRP 2018. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
30. WHO ICTRP 2019. *A Study Of REGN2810 (Anti-PD 1 Antibody) Versus Standard Of Care In Patients With Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-CZ>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
31. WHO ICTRP 2019. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in patients with lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003684-35-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
32. WHO ICTRP 2019. *Isatuximab in Combination with REGN2810 (cemiplimab) in Patients with Advanced Malignancies*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002846-61-GB>,

- abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
33. WHO ICTRP 2020. *A STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS STANDARD OF CARE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004407-31-BG>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
34. WHO ICTRP 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03515629*. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
35. WHO ICTRP 2020. *Study of REGN4659 in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03580694*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03580694>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
36. WHO ICTRP 2021. *A Study of REGN2810 and Ipilimumab in Patients With Lung Cancer: NCT03430063*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003684-35. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430063>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
37. WHO ICTRP 2021. *Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002846-61. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367819>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
38. WHO ICTRP 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC: NCT03916627*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03916627>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
39. WHO ICTRP 2022. *A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With Anticancer Agents: NCT05094804*. OncoResponse, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05094804>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
40. WHO ICTRP 2022. *Phase 2 Trial of Voyager VI in Combination With Cemiplimab in Cancer Patients: NCT04291105*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291105>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
41. WHO ICTRP 2022. *Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03088540*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088540>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
42. WHO ICTRP 2022. *THIO Sequenced With Cemiplimab in Advanced NSCLC: NCT05208944*. Maia Biotechnology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05208944>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
43. WHO ICTRP 2023. *A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF: NCT03088540*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004407-31. Regeneron Pharmaceuticals Inc, (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-038-17>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
44. WHO ICTRP 2023. *An Observational Study to Assess the Effectiveness and Safety of Cemiplimab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Routine Clinical Practice Settings in Europe (CEMI-*

- LUNG*): NCT05363319. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05363319>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
45. WHO ICTRP 2023. *Anti-PD-1 Re-challenge After Immune Priming by Ipilimumab and Immune Boosting by Radiotherapy in Advanced NSCLC: NCT05401786*. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401786>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
46. WHO ICTRP 2023. *Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BNT116 Alone and in Combinations in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT05142189*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004739-94. BioNTech SE (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05142189>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
47. WHO ICTRP 2023. *PCSK9 Inhibitor and PD-1 Inhibitor in Patients With Metastatic, Refractory To Prior Anti PD-1 Non-small Cell Lung: NCT05553834*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05553834>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
48. WHO ICTRP 2023. *Safety and Efficacy of Intravenous Cemiplimab Plus BNT116 Versus Cemiplimab Alone in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Adult Participants With PD-L1 = 50%: NCT05557591*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006901-31. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05557591>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

Suche nach RCT mit der ZVT Pembrolizumab (Mono- bzw. Kombinationstherapie)

- ClinicalTrialsGOV 2016. *A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients: NCT02661100*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
- ClinicalTrialsGOV 2017. *89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer: NCT03065764*. Amsterdam UMC, location VUmc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065764>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
- ClinicalTrialsGOV 2017. *Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients: NCT03053856*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053856>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
- ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study: NCT03257722*. Zhonglin Hao (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257722>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
- ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC: NCT03379441*. Studiennummer des Sponsors: 2016-001252-22. University of Turin, Italy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379441>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
- ClinicalTrialsGOV 2018. *Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for NSCLC: NCT03525782*. The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525782>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
- ClinicalTrialsGOV 2018. *Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery: NCT03446911*. Amsterdam UMC, location VUmc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446911>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1): NCT02758587*. Studiennummer des Sponsors: 2015-003928-31. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758587>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
9. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors: NCT02952989*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
10. ClinicalTrialsGOV 2019. *Anti-PD-1 Alone or Combined With Autologous Cell Therapy in Advanced NSCLC: NCT03360630*. Capital Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360630>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
11. ClinicalTrialsGOV 2019. *Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors: NCT03656094*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656094>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
12. ClinicalTrialsGOV 2019. *Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients: NCT02511184*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511184>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
13. ClinicalTrialsGOV 2019. *Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer: NCT04164745*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164745>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
14. ClinicalTrialsGOV 2019. *Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab: NCT02710396*. Naiyer Rizvi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
15. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) =50% Locally Advanced NSCLC: NCT04153734*. Kobe Minimally Invasive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153734>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
16. ClinicalTrialsGOV 2019. *Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT02448303*. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448303>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
17. ClinicalTrialsGOV 2019. *Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: NCT03166254*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166254>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
18. ClinicalTrialsGOV 2019. *Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1: NCT02122861*. Immune Design (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03396497*. Lycera Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396497>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

20. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001): NCT01295827*. Studiennummer des Sponsors: 2011-002371-42. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
21. ClinicalTrialsGOV 2019. *T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer: NCT03311672*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311672>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
22. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors: NCT02452424*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
23. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC): NCT02079636*. Studiennummer des Sponsors: 2013-004648-41. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079636>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
24. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer: NCT04158700*. Studiennummer des Sponsors: 2019-001156-18. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158700>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
25. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors: NCT02563548*. Halozyme Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563548>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
26. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC: NCT02451930*. Studiennummer des Sponsors: 2015-001291-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
27. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors: NCT03361228*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
28. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study With Pembrolizumab for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04393883*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393883>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
29. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02840994*. Bavarian Nordic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840994>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
30. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Open-label, Randomized, Parallel, Non Comparative, Phase II Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Plus Nivolumab in Chemo-naïve Metastatic or Recurrent Squamous-Cell Lung Cancer (SqLC): NCT03823625*. Fondazione Ricerca Traslazionale (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823625>, abgerufen am:

15.02.2023.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy: NCT04333004*. Xiaorong Dong (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04333004>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Biomarkers to Predict the Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients: NCT04076228*. Kiang Wu Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076228>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
33. ClinicalTrialsGOV 2020. *CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients: NCT03571360*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000689-30. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571360>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
34. ClinicalTrialsGOV 2020. *CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/KEYNOTE-200): NCT02043665*. Studiennummer des Sponsors: 2012-005256-42. Viralytics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT04557007*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557007>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Dynamics of 18-FDG Uptake in Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Pembrolizumab Treatment: NCT03832348*. Centre Henri Becquerel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832348>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC: NCT03769129*. Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769129>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Expressing Personalized Tumor Antigens Study: NCT03265080*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
39. ClinicalTrialsGOV 2020. *First-time-in-human (FTIH) Study of GSK3145095 Alone and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Tumors: NCT03681951*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681951>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on NSCLC Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors: NCT04355806*. Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai, China (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04355806>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Oncolytic MGI-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT02879760*. Turnstone Biologics, Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879760>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
42. ClinicalTrialsGOV 2020. *PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study: NCT04115410*. Sungkyunkwan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
43. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: NCT03574220*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC: NCT02492568*. Studiennummer des Sponsors: 2014-003935-20. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492568>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
45. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Palliative Radiotherapy in Lung: NCT02587455*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587455>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
46. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab-PET Imaging: NCT02760225*. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
47. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pilot Study of Nilogen 3D-EX and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 or Anti-PDL1 in NSCLC: NCT03371992*. Nilogen Oncosystems (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371992>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
48. ClinicalTrialsGOV 2020. *Rh-endostatin Combined With Chemotherapy and Pembrolizumab for Advanced NSCLC: NCT04094909*. Guangzhou Institute of Respiratory Disease (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094909>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
49. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors: NCT03544723*. MultiVir, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
50. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sintilimab Versus Pembrolizumab for Advanced-stage Non-Small-Cell Lung Cancer: NCT04252365*. Guangdong Association of Clinical Trials (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252365>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
51. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in IL NSCLC: NCT03411473*. Agenus Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411473>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
52. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001): NCT02346955*. Famewave Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
53. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025): NCT02007070*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007070>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
54. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091): NCT02504372*. Studiennummer des Sponsors: 2015-000575-27. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504372>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
55. ClinicalTrialsGOV 2020. *The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced NSCLC Patients With Muti-line Therapy: NCT04670107*. The Affiliated Hospital of Qingdao University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670107>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

56. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trial Of Pembrolizumab And Nintedanib: NCT02856425*. Studiennummer des Sponsors: 2015-004511-21. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856425>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
57. ClinicalTrialsGOV 2020. *UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC: NCT03224871*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224871>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
58. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Clinical Study of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus K Drug in the Treatment of First-line Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC): NCT04964479*. Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964479>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
59. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer: NCT03380871*. BioNTech US Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380871>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
60. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients: NCT03373955*. Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373955>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
61. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Safety Study of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With High Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) Expression: NCT04274907*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274907>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
62. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Single-cell Approach to Identify Biomarkers of Efficacy and Toxicity for ICI in NSCLC: NCT04807114*. Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04807114>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
63. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors: NCT03775850*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
64. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors: NCT02939651*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939651>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
65. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Pembrolizumab Plus Lenvatinib in PD-L1 Positive TKI Resistant NSCLC Patients: NCT05078931*. Shanghai Chest Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05078931>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
66. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK/PD and Preliminary Efficacy of HBM4003 Combined With Anti-PD-1 Antibody: NCT04866485*. Harbour BioMed (Guangzhou) Co. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04866485>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
67. ClinicalTrialsGOV 2021. *Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC: NCT02938624*. Jair Bar, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938624>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
68. ClinicalTrialsGOV 2021. *Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206): NCT02959437*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
69. ClinicalTrialsGOV 2021. *Brazilian Lung Immunotherapy Study: NCT05081674*. Hospital Israelita Albert Einstein (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081674>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
70. ClinicalTrialsGOV 2021. *cDCI Prognostic and Predictive Role in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: NCT04069442*. University Hospital, Grenoble (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069442>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
71. ClinicalTrialsGOV 2021. *Consistency of PD-L1 Detecting Method Between EIL3N and 22C3 Monoclonal Antibodies in NSCLC Patients: NCT05129462*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05129462>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
72. ClinicalTrialsGOV 2021. *Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients: NCT04291755*. Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
73. ClinicalTrialsGOV 2021. *Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cost-effectiveness Of Immunotherapy for NSCLC: NCT04909684*. Studiennummer des Sponsors: 2020-000493-15. Radboud University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909684>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
74. ClinicalTrialsGOV 2021. *Dynamic PET/CT Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-PD1 Combination With Chemotherapy for ?a-?b NSCLC: NCT04586465*. Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586465>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
75. ClinicalTrialsGOV 2021. *Energy for Lymphocytes: NCT04879316*. Hôpital Cochin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879316>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
76. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluating Modifiable Biomarkers for the Prediction of Immunotherapy Response and Toxicity: NCT04954885*. Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04954885>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
77. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC: NCT02407171*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
78. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation System for the Efficacy of Immunologic Checkpoint Inhibitors in NSCLC: NCT04629027*. Peking University Cancer Hospital & Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04629027>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
79. ClinicalTrialsGOV 2021. *Feasibility Study on Expansion of MILs From NSCLC and SCLC Patients and Infusion With Pembrolizumab: NCT04677361*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677361>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
80. ClinicalTrialsGOV 2021. *FRAME-001 Personalized Vaccine in NSCLC: NCT04998474*. Frame Pharmaceuticals B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998474>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
81. ClinicalTrialsGOV 2021. *Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma: NCT03696212*. Arrys Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696212>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
82. ClinicalTrialsGOV 2021. *GSK3174998 Alone and With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors (ENGAGE-1): NCT02528357*. Studiennummer des Sponsors: 2015-000152-14. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528357>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
83. ClinicalTrialsGOV 2021. *Gut Microbiota Reconstruction for NSCLC Immunotherapy: NCT05008861*. Shanghai Zhongshan Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05008861>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
84. ClinicalTrialsGOV 2021. *HX008 Plus Chemotherapy VS Pembrolizumab Plus Chemotherapy As the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT04750083*. Taizhou Hanzhong biomedical co. LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04750083>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
85. ClinicalTrialsGOV 2021. *ICI-combined Strategies Presented With Promising Efficacy in NSCLC Patients: NCT05059951*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05059951>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
86. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy in Lung Cancer: Treatment After IO Cessation: NCT04465942*. European Lung Cancer Working Party (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465942>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
87. ClinicalTrialsGOV 2021. *INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies: NCT03277352*. Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
88. ClinicalTrialsGOV 2021. *Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation: NCT04107168*. CCTU- Cancer Theme (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
89. ClinicalTrialsGOV 2021. *MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT02574598*. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574598>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
90. ClinicalTrialsGOV 2021. *MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases: NCT02085070*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
91. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer: NCT03197467*. Studiennummer des Sponsors: 2016-002170-13. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197467>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
92. ClinicalTrialsGOV 2021. *NGS Screening Protocol to Detect Mutation of KEAP1 or NRF2/NFE2L2 Genes for the KEAPSAKE (CX-839-014) Trial: NCT04698681*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04698681>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
93. ClinicalTrialsGOV 2021. *Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial): NCT03040791*. Hospital Moinhos de Vento (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

94. ClinicalTrialsGOV 2021. *Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors: NCT04860076*. Asyria Diagnostics BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
95. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy After TKIs in NSCLC: NCT04989322*. Dr Joanne CHIU (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989322>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
96. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC: NCT02824965*. Olivia Newton-John Cancer Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824965>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
97. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib: NCT02364609*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
98. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04638582*. McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638582>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
99. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03245177*. Prof Corinne Faivre-Finn (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
100. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors: NCT03447678*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447678>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
101. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT02955758*. Joel Neal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955758>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
102. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02879994*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
103. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-Sq NSCLC With PD-L1 < 50%: CJLSG1901: NCT04396457*. National Hospital Organization Nagoya Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396457>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
104. ClinicalTrialsGOV 2021. *PEmbRolizumab verSus chEmotherapy and pEmbrolizumab in Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 = 50 %: NCT04547504*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04547504>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
105. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02733250*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733250>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

106. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases: NCT04967417*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04967417>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
107. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors: NCT03006887*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
108. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase 2 Study of Pembrolizumab, DPX-Survivac Vaccine and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer: NCT03029403*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029403>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
109. ClinicalTrialsGOV 2021. *Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02963610*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
110. ClinicalTrialsGOV 2021. *RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers: NCT02303990*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303990>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
111. ClinicalTrialsGOV 2021. *Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Non-Match Treatment Trial): NCT03971474*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971474>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
112. ClinicalTrialsGOV 2021. *Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC: NCT04153097*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04153097>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
113. ClinicalTrialsGOV 2021. *Retrospective Observational Study on Prediction of Response to PD-1 Immunotherapy in Patients With NSCLC: NCT04886401*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04886401>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
114. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Potential Efficacy of MS-20 In Combination With Pembrolizumab for the Treatment of NSCLC: NCT04909034*. Microbio Co Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909034>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
115. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer: NCT02475213*. MacroGenics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
116. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03382899*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
117. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease*

- Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011): NCT01840579.* Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840579>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
118. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010): NCT01905657.* Studiennummer des Sponsors: 2012-004391-19. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
119. ClinicalTrialsGOV 2021. *Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy: NCT02705820.* Bank of Cyprus Oncology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705820>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
120. ClinicalTrialsGOV 2021. *Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations: NCT02949843.* Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
121. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung: NCT03157089.* Studiennummer des Sponsors: 2016-005042-37. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157089>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
122. ClinicalTrialsGOV 2021. *Vactosertib in Combination With Pembrolizumab for PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects: NCT04515979.* MedPacto, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515979>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
123. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT04370587.* ImmVira Pharma Co. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370587>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
124. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors: NCT04725331.* Studiennummer des Sponsors: 2020-000505-80. Transgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
125. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase I Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02009449.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
126. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies: NCT04244552.* Atreca, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
127. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Randomised Open-label Phase III Trial of REduced Frequency Pembrolizumab immuNothErapy for First-line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT05085028.* Studiennummer des Sponsors: 2021-004908-18. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05085028>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
128. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Safety and Preliminary Efficacy Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Select Advanced Solid Tumors: NCT05234606.* Silverback Therapeutics (Hrsg.).

- Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05234606>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
129. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study in the United States Using Electronic Medical Records (EMR) to Assess Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Pembrolizumab and Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung: NCT04552535*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552535>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
130. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer: NCT02779751*. Studiennummer des Sponsors: 2015-005156-94. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
131. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495/KEYNOTE-495): NCT03516981*. Studiennummer des Sponsors: 2017-003134-85. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516981>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
132. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies: NCT03329950*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
133. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Combination Therapies With Viagenpumatucel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02439450*. Heat Biologics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439450>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
134. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723): NCT03085914*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004678-16. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085914>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
135. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of HBI-8000 (Tucidinostat) With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05141357*. HUYABIO International, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05141357>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
136. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of HMBD-002, a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab: NCT05082610*. Hummingbird Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082610>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
137. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Ladiratumumab Vedotin in Advanced Solid Tumors: NCT04032704*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032704>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
138. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001): NCT03948763*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03948763>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
139. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Ociperlimab With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer: NCT04746924*. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746924>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

140. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer: NCT02755272*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
141. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-06/ECHO-306-06): NCT03322566*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
142. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008): NCT03976362*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004721-88. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976362>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
143. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer: NCT02443324*. Studiennummer des Sponsors: 2015-001473-40. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
144. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Mesothelioma (Pegathor Lung 202): NCT04914897*. Studiennummer des Sponsors: 2020-005331-78. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914897>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
145. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Sargramostim Plus Pembrolizumab With or Without Pemetrexed in Patients With Advance Non-small Cell Lung Cancer After Completion of Chemoimmunotherapy: NCT04856176*. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04856176>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
146. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced HER2 Expressing Solid Tumors: NCT04460456*. Silverback Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460456>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
147. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors: NCT03693014*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
148. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers: NCT04879849*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879849>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
149. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer: NCT04148937*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003270-64. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
150. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors: NCT02799095*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

151. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors: NCT04452214*. Cantargia AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
152. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors: NCT03849469*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
153. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILIxadencel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer: NCT03735290*. Mendus (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735290>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
154. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer: NCT03846310*. Arcus Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03846310>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
155. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study to Evaluate Safety, Efficacy of FF-10832 in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors: NCT05318573*. Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05318573>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
156. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-tumor Activity of Bemcentinib in Combination With Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin in Adult Participants With Untreated Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT05469178*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003806-28. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05469178>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
157. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Study to Investigate Safety and Tolerability of TransCon IL-2,β/? Alone or in Combination With Pembrolizumab and/or Chemotherapy or TransCon TLR7/8 Agonist in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies: NCT05081609*. Ascendis Pharma Oncology Division A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081609>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
158. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Trial of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05042375*. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05042375>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
159. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors: NCT02501096*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000300-26. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
160. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799): NCT03631784*. Studiennummer des Sponsors: 2018-000714-37. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631784>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
161. ClinicalTrialsGOV 2022. *Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT03590054*. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
162. ClinicalTrialsGOV 2022. *Adjuvant Pembrolizumab vs Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm: NCT04317534*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317534>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
163. ClinicalTrialsGOV 2022. *AK112 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05499390*. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05499390>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
164. ClinicalTrialsGOV 2022. *ALT-803 Plus Nivolumab in Patients With Pretreated, Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02523469*. Medical University of South Carolina (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523469>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
165. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02783300*. Studiennummer des Sponsors: 2016-000278-39. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
166. ClinicalTrialsGOV 2022. *AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors: NCT04432857*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003960-37. Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
167. ClinicalTrialsGOV 2022. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies: NCT04114136*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
168. ClinicalTrialsGOV 2022. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors: NCT02903914*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
169. ClinicalTrialsGOV 2022. *Atezolizumab as Induction Therapy in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02994576*. Studiennummer des Sponsors: 2016-000270-38. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994576>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
170. ClinicalTrialsGOV 2022. *Atezolizumab Plus 8 Gy Single-fraction Radiotherapy for Advanced Oligoprogressive NSCLC: NCT04549428*. Oncology Institute of Southern Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549428>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
171. ClinicalTrialsGOV 2022. *Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC: NCT03184571*. Studiennummer des Sponsors: 2016-003609-32. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184571>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
172. ClinicalTrialsGOV 2022. *Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03138889*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
173. ClinicalTrialsGOV 2022. *Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782): NCT03664024*. Studiennummer des Sponsors:

- 2018-002598-22. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664024>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
174. ClinicalTrialsGOV 2022. *Blood-brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Standard of Care Treatment of NSCLC Brain Mets: NCT05317858*. InSightec (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05317858>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
175. ClinicalTrialsGOV 2022. *Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response: NCT04146064*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
176. ClinicalTrialsGOV 2022. *Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma: NCT05303493*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303493>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
177. ClinicalTrialsGOV 2022. *Carboplatin, Taxane And Ramucirumab for Patients With NSCLC After Pemetrexed or Pembrolizumab Maintenance: NCT04332367*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332367>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
178. ClinicalTrialsGOV 2022. *Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC: NCT02382406*. Nisha Mohindra, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382406>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
179. ClinicalTrialsGOV 2022. *CAR-macrophages for the Treatment of HER2 Overexpressing Solid Tumors: NCT04660929*. Carisma Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660929>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
180. ClinicalTrialsGOV 2022. *CCL21-Gene Modified Dendritic Cell Vaccine and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03546361*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546361>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
181. ClinicalTrialsGOV 2022. *Chemotherapy Combines With Bevacizumab and PD-1 Inhibitor in Non-squamous NSCLC: NCT05267366*. Qingdao Central Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05267366>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
182. ClinicalTrialsGOV 2022. *Circulating Tumor DNA Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Pembrolizumab: NCT04791215*. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04791215>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
183. ClinicalTrialsGOV 2022. *CISH Inactivated TILs in the Treatment of NSCLC: NCT05566223*. Intima Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05566223>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
184. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Significance of Hepatic Biomarkers in Lung Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: NCT05653531*. Centre Hospitalier Universitaire, Amiens (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05653531>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
185. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Trial of GAIA-102 for Advanced and Relapse NSCLC: NCT05207371*. GAIA BioMedicine Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207371>, abgerufen

- am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
186. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab+ Dendritic Cells in Solid Tumors: NCT04571632*. Universitair Ziekenhuis Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
187. ClinicalTrialsGOV 2022. *Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors: NCT05338580*. I-Mab Biopharma Co. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338580>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
188. ClinicalTrialsGOV 2022. *Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab: NCT02998567*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998567>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
189. ClinicalTrialsGOV 2022. *Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC: NCT03625323*. Immunetec S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625323>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
190. ClinicalTrialsGOV 2022. *Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC: NCT02343952*. Nasser Hanna, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343952>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
191. ClinicalTrialsGOV 2022. *Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT02909452*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
192. ClinicalTrialsGOV 2022. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers: NCT03454451*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
193. ClinicalTrialsGOV 2022. *Datopotamab Deruxtecán (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02): NCT04526691*. Studiennummer des Sponsors: 2020-006047-25. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526691>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
194. ClinicalTrialsGOV 2022. *De-escalation Immunotherapy Maintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction: NCT05255302*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006044-27. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
195. ClinicalTrialsGOV 2022. *Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab: NCT03674567*. RAPT Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674567>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
196. ClinicalTrialsGOV 2022. *Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 Versus Keytruda(r) in Stage IV NSCLC: NCT05668650*. Laboratorio Elea Phoenix S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05668650>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

197. ClinicalTrialsGOV 2022. *Drug Screening Using Novel IMD in ACC and Salivary Cancers: NCT05553782*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553782>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
198. ClinicalTrialsGOV 2022. *DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04042701*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002489-38. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042701>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
199. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effect of Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy on Perioperative Analgesia and Postoperative Delirium: NCT05273827*. Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05273827>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
200. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT02581943*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581943>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
201. ClinicalTrialsGOV 2022. *Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants: NCT03308942*. Tesaro, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03308942>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
202. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UVI Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05344209*. Vestre Viken Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05344209>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
203. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon Histological Type: NCT05023837*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05023837>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
204. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671): NCT03425643*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001832-21. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425643>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
205. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008): NCT03976375*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003791-12. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976375>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
206. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety of PEMbrolizumab PD-L1-positive (>50% of Tumor Cells), Advanced NSCL Cancer (PEMBREIZH): NCT05321212*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05321212>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
207. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007): NCT03829332*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003794-98. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829332>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
208. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034): NCT03473925*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
209. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007] - China Extension Study: NCT04676412*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04676412>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
210. ClinicalTrialsGOV 2022. *Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04581824*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581824>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
211. ClinicalTrialsGOV 2022. *Evaluating the Efficacy of Atezolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03014648*. Liza Villaruz, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014648>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
212. ClinicalTrialsGOV 2022. *Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Head and Neck or Lung Cancer: NCT05655663*. Centre Henri Becquerel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05655663>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
213. ClinicalTrialsGOV 2022. *Exemestane in Post-Menopausal Women With NSCLC: NCT02666105*. Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666105>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
214. ClinicalTrialsGOV 2022. *Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: NCT04951583*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951583>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
215. ClinicalTrialsGOV 2022. *First in Human Phase I Study of AG01 Anti-Progranulin/GP88 Antibody in Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT05627960*. A&G Pharmaceutical Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05627960>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
216. ClinicalTrialsGOV 2022. *Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors: NCT04116320*. Craig L Slingluff, Jr (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
217. ClinicalTrialsGOV 2022. *FT536 Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors: NCT05395052*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05395052>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
218. ClinicalTrialsGOV 2022. *FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors: NCT05069935*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

219. ClinicalTrialsGOV 2022. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: NCT04060342*. GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
220. ClinicalTrialsGOV 2022. *GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors: NCT04083599*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003716-47. Genmab (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
221. ClinicalTrialsGOV 2022. *GEN1046 Safety Trial in Patients With Malignant Solid Tumors: NCT03917381*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003402-63. Genmab (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
222. ClinicalTrialsGOV 2022. *Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01): NCT05259696*. Palleon Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
223. ClinicalTrialsGOV 2022. *GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients: NCT02575404*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
224. ClinicalTrialsGOV 2022. *GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC: NCT03417882*. BrightPath Biotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417882>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
225. ClinicalTrialsGOV 2022. *Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03035890*. West Virginia University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035890>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
226. ClinicalTrialsGOV 2022. *ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: NCT03732664*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732664>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
227. ClinicalTrialsGOV 2022. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
228. ClinicalTrialsGOV 2022. *Imaging Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05260606*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05260606>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
229. ClinicalTrialsGOV 2022. *Imaging Perfusion Restrictions From Extracellular Solid Stress - An Open-label Losartan Study: NCT03951142*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003229-27. Kyrre Eeg Emblem (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951142>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
230. ClinicalTrialsGOV 2022. *Immunotherapy SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect: NCT03825510*. Crozer-Keystone Health System (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825510>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

231. ClinicalTrialsGOV 2022. *Immunotherapy With or Without SBRT in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03867175*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867175>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
232. ClinicalTrialsGOV 2022. *Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors: NCT03458455*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
233. ClinicalTrialsGOV 2022. *Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy: NCT02449837*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
234. ClinicalTrialsGOV 2022. *IO102 With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment of Metastatic NSCLC: NCT03562871*. Studiennummer des Sponsors: 2018-000139-28. IO Biotech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562871>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
235. ClinicalTrialsGOV 2022. *IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or mUBC: NCT05077709*. IO Biotech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077709>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
236. ClinicalTrialsGOV 2022. *ITIL-168 in Advanced Solid Tumors: NCT05393635*. Instil Bio (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393635>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
237. ClinicalTrialsGOV 2022. *JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04720976*. Jacobio Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720976>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
238. ClinicalTrialsGOV 2022. *KEAPSAKE: A Study of Telaglenastat (CB-839) With Standard-of-Care Chemioimmunotherapy in IL KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous NSCLC: NCT04265534*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265534>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
239. ClinicalTrialsGOV 2022. *KEYMAKER-U01 Substudy 3: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Previously Treated With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Therapy (MK-3475-01C/KEYMAKER-U01C): NCT04165096*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001629-29. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165096>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
240. ClinicalTrialsGOV 2022. *Lenvatinib in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab for NSCLC With EGFR Mutations: NCT05258279*. Juntendo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05258279>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
241. ClinicalTrialsGOV 2022. *Liquid Biopsy to prEdict Responses To First-line immunotherapY in Metastatic Non-small Cell LUNG Cancer. LIBERTY LUNG: NCT04790682*. Institut Curie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790682>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
242. ClinicalTrialsGOV 2022. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis: NCT04187872*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

243. ClinicalTrialsGOV 2022. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors: NCT03637803*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
244. ClinicalTrialsGOV 2022. *Liver SBRT in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT05430009*. VA Ann Arbor Healthcare System (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05430009>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
245. ClinicalTrialsGOV 2022. *Liver Toxicity in Lung Cancer Patients Treated With Immune-checkpoint Inhibitors: NCT04595734*. Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04595734>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
246. ClinicalTrialsGOV 2022. *Low-Dose Interleukin-2 and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05493566*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05493566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
247. ClinicalTrialsGOV 2022. *Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Augment Immunotherapy Efficacy (CRYOVATE): NCT04793815*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04793815>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
248. ClinicalTrialsGOV 2022. *M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03631706*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001517-32. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631706>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
249. ClinicalTrialsGOV 2022. *Maintenance Chemotherapy With or Without Local Consolidative Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03137771*. NRG Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137771>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
250. ClinicalTrialsGOV 2022. *MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02422381*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
251. ClinicalTrialsGOV 2022. *Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC: NCT02987998*. Nathan Pennell, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
252. ClinicalTrialsGOV 2022. *Neoadjuvant Pembrolizumab: NCT02818920*. Neal Ready (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818920>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
253. ClinicalTrialsGOV 2022. *Neoadjuvant Therapy of Pembrolizumab + Ramucirumab for PD-L1 Positive Stage IB-IIIa Lung Cancer (EAST ENERGY): NCT04040361*. Masahiro Tsuboi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040361>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
254. ClinicalTrialsGOV 2022. *Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy: NCT05383716*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05383716>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
255. ClinicalTrialsGOV 2022. *Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma: NCT04990479*. Studiennummer des Sponsors: 2019-004759-35. Nouscom SRL (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990479>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
256. ClinicalTrialsGOV 2022. *NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT04332653*. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04332653>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
257. ClinicalTrialsGOV 2022. *Observational Retro-prospective Study on PDI/PDL1 Inhibitors Treatment Duration in Patients With NSCLC: NCT05418660*. University of Milano Bicocca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05418660>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
258. ClinicalTrialsGOV 2022. *Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC: NCT02591615*. Alliance Foundation Trials, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591615>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
259. ClinicalTrialsGOV 2022. *PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03774732*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03774732>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
260. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02638090*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
261. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembro+Chemo in Brain Mets: NCT04964960*. John L. Villano, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04964960>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
262. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02621398*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621398>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
263. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017: NCT03003468*. Lawrence Feldman, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003468>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
264. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC: NCT02658097*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
265. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03425006*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425006>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
266. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases: NCT03325166*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325166>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
267. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy or Non-Stereotactic Wide-Field Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02444741*. M.D.

- Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444741>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
268. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients: NCT03436056*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436056>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
269. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: NCT02858869*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
270. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations: NCT03299088*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299088>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
271. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced NSCLC Complicated With COPD: NCT05578222*. Tianjin Chest Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05578222>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
272. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable NSCLC: NCT04324151*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324151>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
273. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors: NCT02646748*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
274. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX: NCT03134456*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134456>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
275. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer: NCT03220477*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220477>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
276. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Targetable Genetic Alterations, Previously Treated With Appropriate Targeted Agents, With Progressive Disease: NCT03242915*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242915>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
277. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel For Metastatic NSCLC After ICIs (KeyPemls-004): NCT05599789*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05599789>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
278. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer: NCT03293680*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293680>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

279. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2: NCT02733159*. Studiennummer des Sponsors: 2015-002241-55. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733159>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
280. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab in Preventing Lung Cancer in Patients With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules, the IMPRINT-Lung Study: NCT03634241*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634241>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
281. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5'ALK: NCT05266846*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266846>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
282. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer: NCT02681549*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
283. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab Plus Epacadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05): NCT03322540*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322540>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
284. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT: NCT03435952*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
285. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pembrolizumab With or Without Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04061590*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061590>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
286. ClinicalTrialsGOV 2022. *Penpulimab Combined With Anlotinib in Neoadjuvant Treatment of Resectable Non-small Cell Lung Cancer: NCT05387109*. Tang-Du Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05387109>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
287. ClinicalTrialsGOV 2022. *Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer: NCT05195619*. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05195619>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
288. ClinicalTrialsGOV 2022. *Ph I/II Trial of Systemic VSV-IFN β -NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and NEC: NCT03647163*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647163>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
289. ClinicalTrialsGOV 2022. *Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer: NCT02437136*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
290. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pharmacokinetically-guided on the Individualization of Pembrolizumab Administration in the Treatment of Lung Cancer: NCT05226728*. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar

- unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05226728>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
291. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 1/2 Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies: NCT04383938*. Aprea Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383938>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
292. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 2 DoceRamPem for Patients With Metastatic or Recurrent NSCLC Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade: NCT04340882*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340882>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
293. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants With Previously Untreated, Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer: NCT05565378*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05565378>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
294. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer: NCT02635672*. Studiennummer des Sponsors: 2014-004808-30. Vincerx Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
295. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab: NCT03236935*. The Methodist Hospital Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
296. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With TNBC, NSCLC, and Other Tumor Types and Brain Metastases: NCT05064280*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064280>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
297. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02316002*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316002>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
298. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC: NCT03083808*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03083808>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
299. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel: NCT02684461*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684461>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
300. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pilot Immunotherapy Study With Letetresgene Autoleuvel (Lete-cel, GSK3377794)T-cells in New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 (NY-ESO-1)/ LAGE-1a-positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab: NCT03709706*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709706>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
301. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy: NCT04253964*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253964>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

302. ClinicalTrialsGOV 2022. *Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC): NCT05061017*. Diwakar Davar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
303. ClinicalTrialsGOV 2022. *Plasma-Adapted First-Line Pembrolizumab in NSCLC: NCT04166487*. Julia K. Rotow, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166487>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
304. ClinicalTrialsGOV 2022. *PRIME_LUNG: Primary Radiotherapy In MEtastatic Lung Cancer - A Pilot Study: NCT05222087*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222087>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
305. ClinicalTrialsGOV 2022. *Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation: NCT03313804*. John L. Villano, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313804>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
306. ClinicalTrialsGOV 2022. *QUILT 2.023: A Study of N-803 in Combination With Current Standard of Care vs Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Stage 3 or 4 NSCLC: NCT03520686*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520686>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
307. ClinicalTrialsGOV 2022. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: NCT03228667*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
308. ClinicalTrialsGOV 2022. *Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT04120454*. Ohio State University Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04120454>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
309. ClinicalTrialsGOV 2022. *Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475: NCT03049618*. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
310. ClinicalTrialsGOV 2022. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03515629*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515629>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
311. ClinicalTrialsGOV 2022. *Reqorsa (Quaratusugene Ozeplassmid) in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Non-Small Lung Cancer: NCT05062980*. Genprex, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05062980>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
312. ClinicalTrialsGOV 2022. *RTX-240 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab: NCT04372706*. Rubius Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372706>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
313. ClinicalTrialsGOV 2022. *Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03559049*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559049>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

314. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006): NCT03829319*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003824-35. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03829319>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
315. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)-China Extension Study: NCT04716933*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04716933>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
316. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety, Immunogenicity and Preliminary Clinical Activity Study of PDC*lung01 Cancer Vaccine in NSCLC: NCT03970746*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002382-19. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970746>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
317. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC: NCT04140526*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
318. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine: NCT03633110*. Genocera Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
319. ClinicalTrialsGOV 2022. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies: NCT02419495*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
320. ClinicalTrialsGOV 2022. *Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma: NCT03307759*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307759>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
321. ClinicalTrialsGOV 2022. *Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous NSCLC: NCT04925986*. Sarah Goldberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925986>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
322. ClinicalTrialsGOV 2022. *Split Course Adaptive Radiation Therapy With Pembrolizumab With/Without Chemotherapy for Treating Stage IV Lung Cancer: NCT05501665*. Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05501665>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
323. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801alone and With Pembrolizumab: NCT04130516*. Linnaeus Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
324. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study BT8009-100 in Subjects With Nectin-4 Expressing Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT04561362*. BicycleTx Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04561362>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

325. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors: NCT03621982*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003132-23. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
326. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03847519*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847519>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
327. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors: NCT03836352*. ImmunoVaccine Technologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836352>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
328. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of BND-22 Administered Alone and in Combination With Other Therapeutics in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT04717375*. Biond Biologics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04717375>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
329. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of CTX-471 as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients Post PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies: NCT03881488*. Compass Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881488>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
330. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects: NCT03631199*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001547-32. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631199>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
331. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT05060432*. iTeos Belgium SA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
332. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Epacadostat (INCB024360) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) With Chemotherapy and Pembrolizumab Without Chemotherapy in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-434): NCT02862457*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862457>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
333. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of JTX 8064, as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Inhibitor, in Adult Subjects With Advanced Refractory Solid Tumors: NCT04669899*. Jounce Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04669899>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
334. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Advanced Solid Tumors (MK-5890-001): NCT03396445*. Studiennummer des Sponsors: 2017-004550-41. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396445>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
335. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Molecular Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Patients With NSCLC: NCT04093167*. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093167>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

336. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT05311618*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
337. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT05215574*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
338. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042: NCT03307785*. Tesaro, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307785>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
339. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Oraxol and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03588039*. Athenex, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588039>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
340. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of PD1 Blockade by Pembrolizumab With Stereotactic Body Radiotherapy in Advanced Solid Tumors: NCT02608385*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608385>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
341. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Pembrolizumab Given With Ipilimumab or Placebo in Participants With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-598/KEYNOTE-598): NCT03302234*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004364-20. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302234>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
342. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC): NCT02564380*. AIO-Studien-gmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564380>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
343. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033/KEYNOTE-033): NCT02864394*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864394>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
344. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006): NCT03976323*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004720-11. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03976323>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
345. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Pembrolizumab With Single Agent Chemotherapy in Elderly Patients With Advanced NSCLC: NCT04754815*. Shirish Gadgeel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754815>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
346. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789): NCT03515837*. Studiennummer des Sponsors: 2017-004188-11. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515837>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

347. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors: NCT04234113*. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
348. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04336098*. Surface Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
349. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032): NCT02835690*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835690>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
350. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Vibostolimab Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001) (KEYVIBE-001): NCT02964013*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964013>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
351. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study Testing The Safety and Efficacy of Adjuvant Temozolomide Plus TTFIELDS (Optune(r)) Plus Pembrolizumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (2-THE-TOP): NCT03405792*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405792>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
352. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study to Assess Adverse Events and Pharmacokinetics in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Other Solid Tumors, Receiving Intravenous (IV) Infusion of ABBV-514 Alone or in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab: NCT05005403*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002715-65. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005403>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
353. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593): NCT03715205*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
354. ClinicalTrialsGOV 2022. *TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC: NCT04701476*. Teclison Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701476>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
355. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT04533451*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533451>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
356. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing the Use of Combination Immunotherapy Treatment (N-803 [ALT-803] Plus Pembrolizumab) Against the Usual Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial): NCT05096663*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096663>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
357. ClinicalTrialsGOV 2022. *Testing Tumor Tissue and Blood to Help Select Personalized Treatments for Patients With Suspected Lung Cancers: NCT04712877*. Lung Cancer Mutation Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04712877>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

358. ClinicalTrialsGOV 2022. *The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial: NCT03523702*. Albert Einstein College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523702>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
359. ClinicalTrialsGOV 2022. *The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT04699123*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699123>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
360. ClinicalTrialsGOV 2022. *This Study Will Evaluate the Effect of Canakinumab or Pembrolizumab Given as Monotherapy or in Combination as Neo-adjuvant Treatment for Subjects With Early Stages NSCLC: NCT03968419*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004813-42. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03968419>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
361. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial Exploring Combined Neoadjuvant Therapy With Pembrolizumab/Lenvatinib + Adjuvant Pembrolizumab in Pat. With NSCLC: NCT04875585*. Medical University Innsbruck (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04875585>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
362. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab: NCT04266730*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04266730>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
363. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03087760*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087760>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
364. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial of the Combination of GX-188E Vaccination, GX-17 and Pembrolizumab in Patients With Advanced, Resectable HPV Type 16 and/or 18 Positive Head and Neck Cancer: NCT05286060*. Yonsei University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286060>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
365. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial to Evaluate Safety and Efficacy of Vinorelbine With Metronomic Administration in Combination With Atezolizumab as Second-line Treatment for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03801304*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03801304>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
366. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611: NCT02509507*. Studiennummer des Sponsors: 2014-005386-67. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509507>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
367. ClinicalTrialsGOV 2022. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma: NCT03229278*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
368. ClinicalTrialsGOV 2022. *TTX-030 in Combination With Immunotherapy and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Cancers: NCT04306900*. Trishula Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04306900>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

369. ClinicalTrialsGOV 2022. *Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With NSQ NSCLC (CARMEN-LC05): NCT04524689*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524689>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
370. ClinicalTrialsGOV 2022. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade: NCT03474497*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
371. ClinicalTrialsGOV 2022. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy: NCT02432963*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
372. ClinicalTrialsGOV 2022. *Validation of Molecular Diagnostic Assays to Detect Cancer Biomarkers in Blood and Primary Tumor in HNSCC/NSCLC/Melanoma: NCT04490564*. Pharmassist Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04490564>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
373. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of Subcutaneously-Administered Cytokine ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) as a Single Agent and in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) in Subjects With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors (ARTISTRY-2): NCT03861793*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03861793>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
374. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Dose Escalation/Expansion Study of ERAS-601 in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT04670679*. Erasca, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670679>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
375. ClinicalTrialsGOV 2023. *A First-in-human Study to Learn How Safe the Study Drug BAY3375968, an Anti-CCR8 Antibody, is, When Given Alone or in Combination With Pembrolizumab, How it Affects the Body, How it Moves Into, Through, and Out of the Body, and to Find the Best Dose in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT05537740*. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05537740>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
376. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Pilot Phase II Study of Maintenance Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Patients With Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sqNSCLC): NCT05613413*. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05613413>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
377. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study Evaluating AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Solid Tumors: NCT05653882*. Asher Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05653882>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
378. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of ASP1570 Taken by Itself or With Pembrolizumab in Adults With Advanced Solid Tumors: NCT05083481*. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05083481>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
379. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03565445*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003873-82. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565445>, abgerufen am:

- 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
380. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03799003*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002287-27. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
381. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-cancer Therapy in SqNSCLC With FGFR2b Overexpression (FORTITUDE-201): NCT05267470*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004058-47. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05267470>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
382. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of MK-0482 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-0482-001): NCT03918278*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004089-20. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918278>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
383. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of MK-1084 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With KRASG12C Mutant Advanced Solid Tumors (MK-1084-001): NCT05067283*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004024-15. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05067283>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
384. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04222972*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002463-10. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
385. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Lung & Endometrial Cancer: NCT02922764*. Inspira, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
386. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers: NCT04993677*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
387. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04194944*. Studiennummer des Sponsors: 2019-001979-36. Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
388. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors: NCT05256381*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005774-25. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05256381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
389. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Subcutaneous (SC) Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) vs Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475A-D77): NCT05722015*. Studiennummer des Sponsors: 2022-501506-36. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05722015>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

390. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT05070247*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05070247>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
391. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT04381650*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004325-23. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381650>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
392. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04619797*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002851-39. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04619797>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
393. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations: NCT05048797*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05048797>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
394. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Study to Learn How Safe the Study Drug BAY 2416964 (AhR Inhibitor) in Combination With the Treatment Pembrolizumab is, How This Combination Affects the Body, the Maximum Amount That Can be Given, How it Moves Into, Through and Out of the Body and Its Action Against Advanced Solid Cancers in Adults: NCT04999202*. Studiennummer des Sponsors: 2020-003547-28. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04999202>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
395. ClinicalTrialsGOV 2023. *Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer: NCT03412877*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412877>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
396. ClinicalTrialsGOV 2023. *ADP-A2M4CD8 as Monotherapy or in Combination With Either Nivolumab or Pembrolizumab in HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS): NCT04044859*. Adaptimmune (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044859>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
397. ClinicalTrialsGOV 2023. *Atezolizumab and Tiragolumab in Patients With NSCLC or Advanced Solid Tumors Having Had Prior Treatment With a PD-1 Inhibitor: NCT03977467*. SCRI Development Innovations, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977467>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
398. ClinicalTrialsGOV 2023. *ATL001 in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NSCLC: NCT04032847*. Achilles Therapeutics UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032847>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
399. ClinicalTrialsGOV 2023. *BI-1808 as a Single Agent and With Pembrolizumab in Treatment of Advanced Malignancies(Keynote-D20): NCT04752826*. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04752826>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
400. ClinicalTrialsGOV 2023. *Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors: NCT04609566*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

401. ClinicalTrialsGOV 2023. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: NCT03511391*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
402. ClinicalTrialsGOV 2023. *CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer: NCT02955290*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
403. ClinicalTrialsGOV 2023. *Coformulation of Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) Versus Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Programmed Cell Death 1 Ligand 1 (PD-L1) Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-003, KEYVIBE-003): NCT04738487*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004049-35. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738487>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
404. ClinicalTrialsGOV 2023. *COM902 (A TIGIT Inhibitor) in Subjects With Advanced Malignancies: NCT04354246*. Compugen Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04354246>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
405. ClinicalTrialsGOV 2023. *Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced NSCLC With KRAS G12C Mutation: NCT05609578*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05609578>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
406. ClinicalTrialsGOV 2023. *C-TIL051 in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05676749*. Cellular Biomedicine Group, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05676749>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
407. ClinicalTrialsGOV 2023. *Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in 1L Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung07): NCT05555732*. Studiennummer des Sponsors: 2022-500802-16. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05555732>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
408. ClinicalTrialsGOV 2023. *Dose Escalation Trial of Bexmarilimab (FP-1305) Plus Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05171062*. The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171062>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
409. ClinicalTrialsGOV 2023. *Effect of Tumor Treating Fields (TTFields) (150 kHz) Concurrent With Pembrolizumab for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04892472*. NovoCure GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892472>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
410. ClinicalTrialsGOV 2023. *Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors: NCT03485209*. Studiennummer des Sponsors: 2017-005076-26. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485209>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
411. ClinicalTrialsGOV 2023. *Efficacy and Safety Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Unresected Stage I or II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-867/KEYNOTE-867): NCT03924869*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004320-11. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924869>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

412. ClinicalTrialsGOV 2023. *Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors: NCT04157985*. Antoinette J Wozniak, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
413. ClinicalTrialsGOV 2023. *Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Locally Advanced or Metastatic EGFR+ Tumors: NCT05704985*. DEKA Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05704985>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
414. ClinicalTrialsGOV 2023. *EZH2 Inhibitor, Tazemetostat, and PD-1 Blockade for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT05467748*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05467748>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
415. ClinicalTrialsGOV 2023. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03841110*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
416. ClinicalTrialsGOV 2023. *Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial): NCT02194738*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
417. ClinicalTrialsGOV 2023. *GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors: NCT04977453*. GI Innovation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
418. ClinicalTrialsGOV 2023. *IMM60 and Pembrolizumab in Melanoma and NSCLC: NCT05709821*. iOx Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05709821>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
419. ClinicalTrialsGOV 2023. *Immune Signature Analysis of Disease Progression in Post Immunotherapy Lung Cancer Patients: NCT05415358*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05415358>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
420. ClinicalTrialsGOV 2023. *Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease: NCT05229614*. CNAO National Center of Oncological Hadrontherapy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05229614>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
421. ClinicalTrialsGOV 2023. *Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC: NCT05691829*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05691829>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
422. ClinicalTrialsGOV 2023. *Induction of Senescence Using Dexamethasone to Re-sensitize NSCLC to Anti-PD1 Therapy: NCT04037462*. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04037462>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
423. ClinicalTrialsGOV 2023. *KEYMAKER-U01 Substudy 1: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01A/KEYMAKER-U01A): NCT04165070*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001626-56. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165070>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

424. ClinicalTrialsGOV 2023. *KEYMAKER-U01 Substudy 2: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01B/KEYMAKER-U01B): NCT04165083*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001627-14. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165083>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
425. ClinicalTrialsGOV 2023. *KEYMAKER-U01 Umbrella Master Study: Studies of Investigational Agents With Either Pembrolizumab (MK-3475) Alone or With Pembrolizumab PLUS Chemotherapy in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-U01/KEYMAKER-U01): NCT04165798*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165798>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
426. ClinicalTrialsGOV 2023. *LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04027946*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04027946>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
427. ClinicalTrialsGOV 2023. *Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in Non-squamous Lung Cancer: a Non-inferiority Study: NCT05692999*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006795-16. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05692999>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
428. ClinicalTrialsGOV 2023. *NBTRX3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy: NCT03589339*. Nanobiotix (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
429. ClinicalTrialsGOV 2023. *NUC-3373 in Combination With Other Agents in Patients With Advanced Solid Tumours: NCT05714553*. Studiennummer des Sponsors: 2022-000722-14. NuCana plc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05714553>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
430. ClinicalTrialsGOV 2023. *Open-Label, Dose-Escalation Study of Pemigatinib in Subjects With Advanced Malignancies - (FIGHT-101): NCT02393248*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
431. ClinicalTrialsGOV 2023. *Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for, Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas: NCT03233724*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233724>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
432. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pembrolizumab Every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT04032418*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04032418>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
433. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pembrolizumab for Advanced NSCLC and PS 2-3: NCT05589818*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05589818>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
434. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03217071*. Sue Yom (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217071>,

- abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
435. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) or Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7684A-002, KEYVIBE-002); NCT04725188*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004034-38. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725188>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
436. ClinicalTrialsGOV 2023. *Pemetrexed-free vs. Pemetrexed-based Immunochemotherapy in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma: NCT05689671*. Studiennummer des Sponsors: 2022-002990-27. Nikolaj Frost MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05689671>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
437. ClinicalTrialsGOV 2023. *Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study: NCT05269381*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
438. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase I, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb(r)808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors: NCT05585034*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05585034>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
439. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase I/2 Study of MRTX849 in Patients With Cancer Having a KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1: NCT03785249*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03785249>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
440. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors: NCT05098132*. Synthekine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
441. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors: NCT04344795*. Tempest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344795>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
442. ClinicalTrialsGOV 2023. *Phase 2 Trial of MRTX849 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination in Patients KRAS G12C Mutation KRYSTAL-7: NCT04613596*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04613596>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
443. ClinicalTrialsGOV 2023. *Placebo-controlled Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants With Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT04475939*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04475939>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
444. ClinicalTrialsGOV 2023. *Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies: NCT04902040*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
445. ClinicalTrialsGOV 2023. *Predicting Response to PD-1 Checkpoint Blockade Using Deep Learning Analysis of Imaging and Clinical Data: NCT05711914*. Centre Hospitalier Universitaire de Nimes (Hrsg.).

- Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05711914>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
446. ClinicalTrialsGOV 2023. *Prediction of Response to Treatment With Immunotherapy + Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04589013*. University Hospital, Lille (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589013>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
447. ClinicalTrialsGOV 2023. *Predictive Multimodal Signatures Associated With Response to Treatment and Prognosis of Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT04994795*. Sophia Genetics SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994795>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
448. ClinicalTrialsGOV 2023. *Ramucirumab Plus Pembrolizumab vs Usual Care for Treatment of Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Following Immunotherapy, Pragmatica-Lung Study: NCT05633602*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05633602>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
449. ClinicalTrialsGOV 2023. *RBN-2397 in Combination With Pembrolizumab in Patients With SCCL: NCT05127590*. Ribon Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05127590>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
450. ClinicalTrialsGOV 2023. *Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC: NCT03526887*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526887>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
451. ClinicalTrialsGOV 2023. *Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment: NCT04256707*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256707>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
452. ClinicalTrialsGOV 2023. *Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC: NCT05669846*. Diwakar Davar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05669846>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
453. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in NSCLC With PD-L1= 50%: NCT04139317*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04139317>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
454. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer: NCT02713529*. Studiennummer des Sponsors: 2016-001080-36. AmMax Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713529>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
455. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT02546986*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546986>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
456. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy Study of SAR442720 in Combination With Other Agents in Advanced Malignancies: NCT04418661*. Studiennummer des Sponsors: 2020-000436-22. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418661>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
457. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety and Efficacy Study of GEN1046 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Recurrent (Non-small Cell) Lung Cancer: NCT05117242*.

- Studiennummer des Sponsors: 2021-001928-17. Genmab (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05117242>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
458. ClinicalTrialsGOV 2023. *Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients: NCT02376699*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
459. ClinicalTrialsGOV 2023. *SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC: NCT03004183*. The Methodist Hospital Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
460. ClinicalTrialsGOV 2023. *Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04007744*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
461. ClinicalTrialsGOV 2023. *Sotorasib Activity in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreak 101): NCT04185883*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185883>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
462. ClinicalTrialsGOV 2023. *START: Safety and Anti-Tumor Activity of PeptiCRAd-1 in Treatment of Cancer: NCT05492682*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002529-13. Valo Therapeutics Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05492682>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
463. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants: NCT04939701*. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939701>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
464. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors: NCT03645928*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001608-12. Iovance Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
465. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Binimetinib in Combination With Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03991819*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991819>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
466. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in the First-line Treatment of Subjects With Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations: NCT05215340*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002555-10. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215340>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
467. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin for First-Line Treatment of Patients With Advanced NSCLC Without Actionable Genomic Alterations: NCT05687266*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05687266>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
468. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05617313*. Jeffrey Clarke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05617313>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
469. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of INBRX-105 and INBRX-105 With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors: NCT03809624*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
470. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist): NCT04198766*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
471. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C): NCT04956640*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000595-12. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956640>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
472. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of MK-4830 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-4830-001): NCT03564691*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003164-53. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564691>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
473. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05705466*. Kartos Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05705466>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
474. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts: NCT03476681*. Precision Biologics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476681>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
475. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies: NCT04913337*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
476. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2: NCT04297605*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04297605>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
477. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) =50% (MK-3475-D46): NCT05609968*. Studiennummer des Sponsors: 2022-000836-49. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05609968>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
478. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Subcutaneous (SC) Versus Pembrolizumab Intravenous (IV) Administered With Platinum Doublet Chemotherapy in Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-A86): NCT04956692*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002729-27. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04956692>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
479. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012): NCT04380636*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003237-41. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380636>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

480. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-007/KEYVIBE-007): NCT05226598*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05226598>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
481. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Pembrolizumab/Vibostolimab (MK-7684A) in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Pembrolizumab/Vibostolimab Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab in Participants With Stage III Non-small Cell Lung Cancer (MK-7684A-006/KEYVIBE-006): NCT05298423*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005135-23. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05298423>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
482. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001): NCT03179436*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003703-35. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179436>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
483. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Combinations in First-line Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations: NCT05186974*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004280-27. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05186974>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
484. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04374877*. Surface Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374877>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
485. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study to Test How Well Patients With Advanced Solid Tumors Respond to Treatment With the Elimusertib in Combination With Pembrolizumab, to Find the Optimal Dose for Patients, How the Drug is Tolerated and the Way the Body Absorbs, Distributes and Discharges the Drug: NCT04095273*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003420-36. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095273>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
486. ClinicalTrialsGOV 2023. *Study to Test the Safety and How Radium-223 Dichloride an Alpha Particle-emitting Radioactive Agent Works in Combination With Pembrolizumab an Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Bone Metastases: NCT03996473*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003704-39. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03996473>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
487. ClinicalTrialsGOV 2023. *SX-682 With Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic or Recurrent Stage IIIC or IV Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05570825*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05570825>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
488. ClinicalTrialsGOV 2023. *Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer: NCT02595866*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
489. ClinicalTrialsGOV 2023. *Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study: NCT04267848*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267848>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

490. ClinicalTrialsGOV 2023. *Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Berzosertib (M6620, VX-970), to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Pembrolizumab for Patients With Advanced Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer: NCT04216316*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216316>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
491. ClinicalTrialsGOV 2023. *Testing the Addition of Radiation Therapy to the Usual Treatment (Immunotherapy With or Without Chemotherapy) for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Are PD-L1 Negative: NCT04929041*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04929041>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
492. ClinicalTrialsGOV 2023. *Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer: NCT03793179*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
493. ClinicalTrialsGOV 2023. *Tomivosertib Combined With Pembrolizumab in Subjects With PD-L1 Positive NSCLC (KICKSTART): NCT04622007*. Effector Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622007>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
494. ClinicalTrialsGOV 2023. *Trametinib and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer That Is Metastatic, Unresectable, or Locally Advanced: NCT03225664*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225664>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
495. ClinicalTrialsGOV 2023. *Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors: NCT02706626*. Criterium, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
496. ClinicalTrialsGOV 2023. *TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers: NCT04485013*. Tizona Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
497. ClinicalTrialsGOV 2023. *Zimberelimab and Domvanalimab in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05502237*. Studiennummer des Sponsors: 2022-000578-25. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05502237>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
498. EU-Clinical Trials Register 0000. *89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer - a feasibility study*. Studiennummer des Sponsors: 2015-004260-10. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
499. EU-Clinical Trials Register 0000. *A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003847-31. ImCheck Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
500. EU-Clinical Trials Register 0000. *A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003716-47. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

- search/search?query=eudract_number:2018-003716-47, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
501. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000300-26. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
502. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2021-001329-29. iTeos Belgium SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
503. EU-Clinical Trials Register 0000. *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-LIN*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001741-27. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
504. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Beppegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab with or without Chemotherapy in Patients wit*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003474-35. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003474-35, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
505. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mu*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001400-11. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001400-11, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
506. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination*. Studiennummer des Sponsors: 2019-001879-37. GB006, Inc., a wholly-owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
507. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004678-16. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
508. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos*. Studiennummer des Sponsors: 2019-004046-16. Immunocore Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
509. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors:

- 2019-003703-35. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003703-35, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
510. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2)*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002013-20. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002013-20, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
511. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004289-25. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
512. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003296-19. Affimed GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
513. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an*. Studiennummer des Sponsors: 2014-005386-67. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
514. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2, multicenter, single arm study of RBN-2397 in combination with pembrolizumab in patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung (SCCL)*. Studiennummer des Sponsors: 2021-003829-30. Ribon Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003829-30, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
515. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of the Combination in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004325-23. Takeda Development Center Americas, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004325-23, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
516. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2016-001080-36. Amgen Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
517. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or i*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003949-42. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003949-42, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

518. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.* Studiennummer des Sponsors: 2014-005614-29. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
519. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 participa.* Studiennummer des Sponsors: 2020-005331-78. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005331-78, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
520. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT).* Studiennummer des Sponsors: 2017-003134-85. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
521. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 RANDOMISED OPEN TWO-ARM STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY COMBINED WITH EXTENSIVE RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER.* Studiennummer des Sponsors: 2021-003266-13. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003266-13, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
522. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Canc.* Studiennummer des Sponsors: 2018-000714-37. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
523. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation.* Studiennummer des Sponsors: 2020-003101-58. MIRATI THERAPEUTICS INCORPORATED (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003101-58, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
524. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-.* Studiennummer des Sponsors: 2020-004034-38. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004034-38, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
525. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2021-001928-17. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001928-17, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
526. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors.* Studiennummer des Sponsors: 2018-001608-

12. Iovance Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
527. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors.* Studiennummer des Sponsors: 2021-005774-25. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005774-25, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
528. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001841-28. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
529. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Prog.* Studiennummer des Sponsors: 2021-005115-32. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005115-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
530. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as Firs.* Studiennummer des Sponsors: 2018-003824-35. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
531. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by.* Studiennummer des Sponsors: 2019-003237-41. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003237-41, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
532. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr.* Studiennummer des Sponsors: 2018-004720-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
533. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Combined with Domvanalimab (AB154) Compared to Pembrolizumab in Front-Line, PD-L1-High, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2020-003562-39. Arcus Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003562-39, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
534. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of.* Studiennummer des Sponsors: 2018-004721-88. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88

- search/search?query=eudract_number:2018-004721-88, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
535. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated.* Studiennummer des Sponsors: 2018-003791-12. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
536. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-.* Studiennummer des Sponsors: 2020-004049-35. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004049-35,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004049-35) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
537. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) wh.* Studiennummer des Sponsors: 2018-003794-98. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
538. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BGB A1217, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and.* Studiennummer des Sponsors: 2020-004985-21. BeiGene, Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004985-21,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004985-21) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
539. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.* Studiennummer des Sponsors: 2016-004364-20. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
540. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Dise.* Studiennummer des Sponsors: 2020-002202-20. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002202-20) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
541. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Me.* Studiennummer des Sponsors: 2018-004320-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004320-11,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004320-11) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
542. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patient.* Studiennummer des Sponsors: 2019-004706-10. Dragonfly Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10,](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004706-10) abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

543. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of.* Studiennummer des Sponsors: 2020-000505-80. Transgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
544. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients with Advanced Solid Malignancies.* Studiennummer des Sponsors: 2015-003928-31. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003928-31, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
545. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung.* Studiennummer des Sponsors: 2016-005042-37. Boehringer Ingelheim España, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
546. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants.* Studiennummer des Sponsors: 2018-001316-29. GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
547. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Multi-Arm (basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination with Pembrolizumab, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung.* Studiennummer des Sponsors: 2021-003026-69. IO Biotech ApS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003026-69, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
548. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.* Studiennummer des Sponsors: 2016-003609-32. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
549. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2017-003947-39. Spanish Long Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
550. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.* Studiennummer des Sponsors: 2015-001123-22. AIO-Studien-gmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
551. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II study of Switch Maintenance Pembrolizumab in patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who do not progress after First Line Platinum Doublet Chemotherapy.* Studiennummer des Sponsors: 2016-000857-11. Bank of Cyprus Oncology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000857-11

- 000857-11, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
552. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2*. Studiennummer des Sponsors: 2015-002241-55. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
553. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-003166-12. Frame Pharmaceuticals B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003166-12, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
554. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002598-22. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
555. EU-Clinical Trials Register 0000. *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*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002851-39. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002851-39, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
556. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2012-004391-19. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
557. EU-Clinical Trials Register 0000. *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-*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004606-21. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004606-21, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
558. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resecta*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001832-21. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
559. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca*. Studiennummer des Sponsors: 2016-002718-32. Boston Biomedical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
560. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 pe.* Studiennummer des Sponsors: 2021-006044-27. IFCT (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006044-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
561. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally adva.* Studiennummer des Sponsors: 2019-002660-27. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002660-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
562. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 lun.* Studiennummer des Sponsors: 2020-002626-86. CHRU de Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
563. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.* Studiennummer des Sponsors: 2015-000575-27. Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
564. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.* Studiennummer des Sponsors: 2018-001547-32. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
565. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open-label, phase II study of canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in subjects with resectable non-small cell lung cancer (CANOPY-N).* Studiennummer des Sponsors: 2018-004813-42. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004813-42, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
566. EU-Clinical Trials Register 0000. *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.* Studiennummer des Sponsors: 2021-004564-94. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004564-94, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
567. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients Wi.* Studiennummer des Sponsors: 2022-000578-25. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000578-25, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
568. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.* Studiennummer des Sponsors: 2017-004188-11. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11

- search/search?query=eudract_number:2017-004188-11, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
569. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy.* Studiennummer des Sponsors: 2020-002729-27. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002729-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
570. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2019-002463-10. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
571. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS =50%) Non-small Cell Lung Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2021-002555-10. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002555-10, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
572. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
573. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAV.* Studiennummer des Sponsors: 2020-003433-37. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003433-37, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
574. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER.* Studiennummer des Sponsors: 2020-002327-11. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002327-11, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
575. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001664-37. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001664-37, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
576. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27

- search/search?query=eudract_number:2017-001810-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
577. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Phase II, Open-label, Multicenter Study Investigating Efficacy and Safety of Pembrolizumab +/- UV1 vaccination as first line treatment in patients with inoperable advanced or metastatic*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005729-25. Vestre Viken Health Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005729-25, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
578. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase II clinical trial of SBRT and systemic pembrolizumab with or without intratumoral avelumab/ipilimumab plus CD1c (BDCA-1)+/ CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells in NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003668-32. UZ Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003668-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
579. EU-Clinical Trials Register 0000. *Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000058-24. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
580. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Adaptive Phase III Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 (bitrafusp alfa) versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-.* Studiennummer des Sponsors: 2018-001517-32. Merck Healthcare KGaA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
581. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003352-20. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
582. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001111-36. Cantargia AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
583. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with advanced non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001005-85. Achilles Therapeutics UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001005-85, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
584. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multicenter, Phase 1/2 study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003704-39. Bayer Consumer Care AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003704-39, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
585. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, asso*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002382-19. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.).

- Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002382-19, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
586. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 Harb.* Studiennummer des Sponsors: 2021-000634-33. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000634-33, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
587. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies.* Studiennummer des Sponsors: 2021-002037-42. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
588. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.* Studiennummer des Sponsors: 2018-000139-28. IO Biotech ApS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
589. EU-Clinical Trials Register 0000. *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.* Studiennummer des Sponsors: 2021-004280-27. Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004280-27, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
590. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-.* Studiennummer des Sponsors: 2022-000836-49. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000836-49, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
591. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempedraldesleukin (NKTR-214) immunotherapy.* Studiennummer des Sponsors: 2017-002474-39. Nykode Therapeutics AS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
592. EU-Clinical Trials Register 0000. *Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.* Studiennummer des Sponsors: 2016-003819-36. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
593. EU-Clinical Trials Register 0000. *Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectiveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1.* Studiennummer des Sponsors: 2020-000493-15. Radboud University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000493-15, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
594. EU-Clinical Trials Register 0000. *Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients.* Studiennummer des Sponsors: 2017-000689-30.

- Med. Univ. Wien, Klinik f. Innere Med. I, Onkologie (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000689-30, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
595. EU-Clinical Trials Register 0000. *First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002453-28. AZIENDA OSPEDALIERA ARCISPEDALE SANTA MARIA NUOVA/IRCCS DI REGGIO EMILIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002453-28, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
596. EU-Clinical Trials Register 0000. *Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC)*. Studiennummer des Sponsors: 2020-003680-25. Fondazione CNAO Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003680-25, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
597. EU-Clinical Trials Register 0000. *KEYMARKER-U01 Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients with PD-L1 Positive Advanced Non-small*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001627-14. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001627-14, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
598. EU-Clinical Trials Register 0000. *LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or*. Studiennummer des Sponsors: 2019-001979-36. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
599. EU-Clinical Trials Register 0000. *Long-Term Follow-Up (LTFU) of Participants Treated with GSK Adoptive Cell Therapies*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004888-31. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004888-31, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
600. EU-Clinical Trials Register 0000. *Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000105-20. AIO-Studien-gmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
601. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2017-005076-26. Seagen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005076-26, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
602. EU-Clinical Trials Register 0000. *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 fol*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005135-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005135-23, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

603. EU-Clinical Trials Register 0000. *PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer*. Studiennummer des Sponsors: 2017-005142-29. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
604. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002743-26. Paulien van Deutekom Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002743-26, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
605. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pembrolizumab (MK-3475) as maintainance unresectable stage III NSCLC after chemo-radiotherapy (MP-LALC- Maintainance Pembrolizumab in Locally Advanced Lung Cancer)*. Studiennummer des Sponsors: 2016-001252-22. DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA-UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001252-22, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
606. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1/2 dose escalation and cohort expansion study evaluating MCLA-158 (Petosemtamab) as single agent or in combination in advanced solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2017-004745-24. Merus N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004745-24, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
607. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (Fc?RIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL*. Studiennummer des Sponsors: 2019-001923-11. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
608. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human, Consecutive-Cohort, Clinical Trial of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2), as a Single Ag*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002090-10. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002090-10, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
609. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study to test Pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of advanced NSCLC patients with PD-L1 low tumors (<50%)_ PEOPLE TRIAL (Pembrolizumab in Pd-L1 low Expressors)*. Studiennummer des Sponsors: 2017-002841-31. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002841-31, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
610. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004707-13. Medical University Innsbruck, University Hospital for Internal Medicine V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004707-13, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
611. EU-Clinical Trials Register 0000. *Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2015-005156-94. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

612. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lu.* Studiennummer des Sponsors: 2020-000035-50. Sanofi aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000035-50, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
613. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study.* Studiennummer des Sponsors: 2014-005118-49. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
614. EU-Clinical Trials Register 0000. *Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study.* Studiennummer des Sponsors: 2020-001097-29. Amsterdam UMC, VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001097-29, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
615. EU-Clinical Trials Register 0000. *SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2014-003673-42. Merrimack Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
616. EU-Clinical Trials Register 0000. *Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung C.* Studiennummer des Sponsors: 2020-001626-56. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001626-56, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
617. EU-Clinical Trials Register 0000. *Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated w.* Studiennummer des Sponsors: 2020-001629-29. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001629-29, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
618. EU-Clinical Trials Register 0000. *Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting.* Studiennummer des Sponsors: 2016-004353-32. Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
619. EU-Clinical Trials Register 0000. *TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren.* Studiennummer des Sponsors: 2018-001994-25. Immutep S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

620. EU-Clinical Trials Register 0000. *The effect of extra hydration on kidney function during carboplatinpemetrexed-pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2022-001975-15. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001975-15, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A4 - Endpunkte.
621. EU-Clinical Trials Register 0000. *TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003612-45. Pfizer Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003612-45, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
622. WHO ICTRP 2016. *A phase II trial of MK-3475 in patients with non-small cell lung cancer with a performance status of 2*. Studiennummer des Sponsors: 2015-002241-55. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
623. WHO ICTRP 2016. *Pembrolizumab after high dose radiation versus Pembrolizumab alone in patients with non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2014-005118-49. Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
624. WHO ICTRP 2017. *89Zirconium-labeled pembrolizumab in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer - a feasibility study*. Studiennummer des Sponsors: 2015-004260-10. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
625. WHO ICTRP 2017. *89Zr-labeled Pembrolizumab in Patients With Non-small-cell Lung Cancer: NCT03065764*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
626. WHO ICTRP 2017. *A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients: NCT02661100*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
627. WHO ICTRP 2017. *Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Patients: NCT03053856*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
628. WHO ICTRP 2017. *Pembrolizumab + Idelalisib for Lung Cancer Study: NCT03257722*. Zhonglin Hao (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
629. WHO ICTRP 2017. *Pembrolizumab (MK-3475) in elderly patients with non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004353-32. Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
630. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000300-26. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

631. WHO ICTRP 2018. *A clinical trial to evaluate if CC-486 plus pembrolizumab works and is safe in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have previously received platinum containing treatment.* Studiennummer des Sponsors: 2014-005614-29. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
632. WHO ICTRP 2018. *A study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy versus pembrolizumab in patients with lung cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001041-27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
633. WHO ICTRP 2018. *Chemo +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Perioperative Therapy for Resectable Stage IIB or IIIA NSCLC.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001832-21. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
634. WHO ICTRP 2018. *Pembrolizumab and SBRT in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer Patients: NCT03368222.* Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
635. WHO ICTRP 2018. *Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance in Treated Patients With Unresectable Stage III NSCLC: NCT03379441.* Studiennummer des Sponsors: 2016-001252-22. University of Turin, Italy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
636. WHO ICTRP 2018. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epcadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001841-28. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
637. WHO ICTRP 2018. *Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799).* Studiennummer des Sponsors: 2018-000714-37. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
638. WHO ICTRP 2018. *Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC.* Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
639. WHO ICTRP 2018. *Study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge in patients with advanced non - small cell lung cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2017-003947-39. Spanish Lung Cancer Group (SLCG/GECP) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
640. WHO ICTRP 2019. *A continuation study of atezolizumab in different tumor types.* Studiennummer des Sponsors: 2018-003352-20. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
641. WHO ICTRP 2019. *A Phase 1/2 Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer.* Studiennummer des Sponsors: 2016-004289-25. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
642. WHO ICTRP 2019. *A Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Participants with NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003824-35. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
643. WHO ICTRP 2019. *Administration of an anti-cancer therapy, which is based on release of brakes in the natural immune response, in patients which are planned to subsequently undergo surgery for removal of their non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000105-20. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
644. WHO ICTRP 2019. *An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ)*. Eli Lilly Japan K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163371>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
645. WHO ICTRP 2019. *immunotherapie treatment with irradiation treatment for advanced Non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2017-005142-29. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005142-29-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
646. WHO ICTRP 2019. *M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Merck Serono Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
647. WHO ICTRP 2019. *PARIS-Pembrolizumab in combination with radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000444-17. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14634058>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
648. WHO ICTRP 2019. *Pembrolizumab with Lenvatinib versus Docetaxel for Metastatic NSCLC after Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003791-12. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003791-12-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
649. WHO ICTRP 2019. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epcadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001841-28. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
650. WHO ICTRP 2019. *Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epcadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
651. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004720-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

652. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004720-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
653. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004721-88. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
654. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004721-88. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
655. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 study of SBRT ± pembrolizumab for participants with medically inoperable Stage I or IIA NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004320-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004320-11-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
656. WHO ICTRP 2019. *Phase II Study of IMP321 plus pembrolizumab in non-small cell lung cancer (NSCLC) or head and neck cancer (HNSCC)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001994-25. Immunetep S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001994-25-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
657. WHO ICTRP 2019. *Safety Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer: NCT02713529*. Studiennummer des Sponsors: 2016-001080-36. Amgen Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
658. WHO ICTRP 2019. *Study of Abemaciclib with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Lung Cancer or Breast Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2015-005156-94. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
659. WHO ICTRP 2019. *Study of efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001547-32. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
660. WHO ICTRP 2019. *Study of efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001547-32. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
661. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial of fecal bacteria transplantation combined with pembrolizumab, pemetrexed and carboplatin as a first-line treatment of EGFR and ALK wild-type metastatic non-squamous, non-small cell lung cancer*. Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031411>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

662. WHO ICTRP 2020. *A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors: NCT02452424*. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
663. WHO ICTRP 2020. *A first-in-human clinical trial in adult patients with advanced non-small cell lung cancer of a personalised therapy targeting specific mutations that occur in all cancer cells within a single patient*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001005-85. Achilles Therapeutics Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001005-85-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
664. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously: NCT03861793*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002013-20. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
665. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat Advanced Solid Tumors including Lung and Colorectal Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004289-25. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
666. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously: NCT03861793*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002013-20. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
667. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Participants with NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003824-35. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
668. WHO ICTRP 2020. *A Study in the United States Using Electronic Medical Records (EMR) to Assess Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Pembrolizumab and Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung: NCT04552535*. Boehringer Ingelheim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04552535>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
669. WHO ICTRP 2020. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Lung Cancer (NSCLC): NCT02079636*. Studiennummer des Sponsors: 2013-004648-41. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02079636>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
670. WHO ICTRP 2020. *A study of BLU-667 in patients with lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002463-10. Blueprint Medicines Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
671. WHO ICTRP 2020. *A study of NY-ESO-1 T-cells (GSK3377794) alone and in combination with Pembrolizumab in NSCLC patients*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003949-42. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
672. WHO ICTRP 2020. *A Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) With Pembrolizumab in Participants With Selected Hyaluronan High Solid Tumors: NCT02563548*. Halozyme Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548>,

- abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
673. WHO ICTRP 2020. *A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC: NCT02451930*. Studiennummer des Sponsors: 2015-001291-22. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
674. WHO ICTRP 2020. *A Study With Pembrolizumab for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04393883*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393883>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
675. WHO ICTRP 2020. *A Trial of CV301 in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02840994*. Bavarian Nordic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
676. WHO ICTRP 2020. *Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy: NCT04333004*. Xiaorong Dong (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333004>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
677. WHO ICTRP 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies: NCT04114136*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
678. WHO ICTRP 2020. *Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206): NCT02959437*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959437>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
679. WHO ICTRP 2020. *Biomarkers to Predict the Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients: NCT04076228*. Kiang Wu Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076228>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
680. WHO ICTRP 2020. *Chemotherapy With Pembrolizumab Continuation After Progression to PD-1/L1 Inhibitors: NCT03656094*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
681. WHO ICTRP 2020. *Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery: NCT03446911*. VU University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
682. WHO ICTRP 2020. *Crizotinib Plus Pembrolizumab In Alk-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients: NCT02511184*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
683. WHO ICTRP 2020. *CTA Expression/Methylation and Response to Pembrolizumab of NSCLC Patients: NCT03571360*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000689-30. Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03571360>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
684. WHO ICTRP 2020. *CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/KEYNOTE-200): NCT02043665*. Studiennummer des Sponsors: 2012-005256-42. Viralytics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

685. WHO ICTRP 2020. *Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT04557007*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557007>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
686. WHO ICTRP 2020. *Dynamics of 18-FDG Uptake in Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Pembrolizumab Treatment: NCT03832348*. Centre Henri Becquerel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03832348>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
687. WHO ICTRP 2020. *Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer: NCT04164745*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164745>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
688. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Safety and Anti-Tumor Activity of SNK01 (Natural Killer Cells) Plus Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Who Failed First-Line Platinum-Based Chemotherapy. NKMAX* (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003463>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
689. WHO ICTRP 2020. *Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Advanced NSCLC: NCT03769129*. Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
690. WHO ICTRP 2020. *Expressing Personalized Tumor Antigens Study: NCT03265080*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
691. WHO ICTRP 2020. *Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab: NCT02710396*. Naiyer Rizvi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
692. WHO ICTRP 2020. *immunotherapy alone versus immunotherapy-chemotherapy in first line treatment of lung cancer: which treatment works best?* Studiennummer des Sponsors: 2019-002743-26. Paulien van Deutekom Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002743-26-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
693. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 in Combination With Docetaxel vs Docetaxel Alone in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT02574598*. Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574598>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
694. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2012-004391-19. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
695. WHO ICTRP 2020. *Oncolytic MGI-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT02879760*. Turnstone Biologics, Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
696. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) =50% Locally Advanced NSCLC: NCT04153734*. Kobe Minimally Invasive Cancer Center

- (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153734>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
697. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: NCT03574220*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
698. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC: NCT02492568*. Studiennummer des Sponsors: 2014-003935-20. The Netherlands Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
699. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab Alone and In Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT02448303*. Acerta Pharma BV (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448303>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
700. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02879994*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
701. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab-PET Imaging: NCT02760225*. University Medical Center Groningen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
702. WHO ICTRP 2020. *Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer: NCT03166254*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
703. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers*. Studiennummer des Sponsors: 2019-004046-16. Immunocore Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
704. WHO ICTRP 2020. *Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human Study of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2, as a Single Agent and with Pembrolizumab in Treatment of Advanced Malignancies*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002090-10. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
705. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
706. WHO ICTRP 2020. *Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-000714-37. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-GB>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
707. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003237-41. Merck Sharp

- & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
708. WHO ICTRP 2020. *Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer: NCT02963610*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
709. WHO ICTRP 2020. *Phase II randomized, open, controlled trial for PD-1 monoclonal antibody combined with platinum-containing chemotherapy versus PD-1 monoclonal antibody for first-line treatment of recurrent or advanced metastatic non-small cell lung cancer with positive PD-L1 expression*. Shanghai Pulmonary Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036782>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
710. WHO ICTRP 2020. *Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC: NCT04153097*. First Affiliated Hospital of Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153097>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
711. WHO ICTRP 2020. *REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer: NCT03515629*. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184197>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
712. WHO ICTRP 2020. *Rh-endostatin Combined With Chemotherapy and Pembrolizumab for Advanced NSCLC: NCT04094909*. Guangzhou Institute of Respiratory Disease (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094909>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
713. WHO ICTRP 2020. *SAR408701 in combination with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2020-000035-50. Sanofi aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
714. WHO ICTRP 2020. *Sintilimab Versus Pembrolizumab for Advanced-stage Non-Small-Cell Lung Cancer: NCT04252365*. Guangdong Association of Clinical Trials (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252365>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
715. WHO ICTRP 2020. *Study of AGEN1884 With Pembrolizumab in 1L NSCLC: NCT03411473*. Agenus Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
716. WHO ICTRP 2020. *Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001): NCT02346955*. Famewave Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
717. WHO ICTRP 2020. *Study of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1): NCT02758587*. Studiennummer des Sponsors: 2015-003928-31. NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
718. WHO ICTRP 2020. *Study of LYC-55716 With Pembrolizumab in Adult Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03396497*. Lycera Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
719. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC): NCT02564380*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
720. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001): NCT01295827*. Studiennummer des Sponsors: 2011-002371-42. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
721. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-025/KEYNOTE-025): NCT02007070*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
722. WHO ICTRP 2020. *Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Non-Small-Cell Lung Cancer (MK-3475-032/KEYNOTE-032): NCT02835690*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
723. WHO ICTRP 2020. *T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG in Lung Cancer: NCT03311672*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
724. WHO ICTRP 2020. *The Clinical study of Yiqi Jiedu compound combined with Pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer patients with chemotherapy resistance*. LongHua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036977>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
725. WHO ICTRP 2020. *To compare the efficacy and safety of sintilimab and pembrolizumab in the first-line treatment of advanced NSCLC*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038584>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
726. WHO ICTRP 2020. *UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC: NCT03224871*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
727. WHO ICTRP 2021. *A clinical study of resectable NSCLC patients with PD-L1=50% stage II-IIIa treated with neoadjuvant therapy of pD-L1 inhibitor pembrolizumab*. Tianjin Medical University General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039921>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
728. WHO ICTRP 2021. *A Clinical Study of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus K Drug in the Treatment of First-line Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC): NCT04964479*. Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964479>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
729. WHO ICTRP 2021. *A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) With Pembrolizumab and Chemotherapy for Patients With Lung Cancer: NCT03380871*. BioNTech US Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03380871>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
730. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Participants with NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003824-35. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
731. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Lenvatinib in Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003794-98. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003794-98-EE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
732. WHO ICTRP 2021. *A Phase II Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy Combined With Cox-2 Inhibitor (Celecoxib) Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy In Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. West China Hospital, Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041072>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
733. WHO ICTRP 2021. *A phase II study of additional effect of palliative radiotherapy combined with immune check point inhibitors plus chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer*. Imaizumi Kazuyoshi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200046>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
734. WHO ICTRP 2021. *A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients: NCT03373955*. Sichuan University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
735. WHO ICTRP 2021. *A Safety and Efficacy Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Therapy in Subjects With Recurrent Non-Small Cell Lung*. Studiennummer des Sponsors: 2021-001928-17. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001928-17-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
736. WHO ICTRP 2021. *A Safety Study of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Adult Participants With Previously Untreated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With High Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) Expression: NCT04274907*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274907>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
737. WHO ICTRP 2021. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors: NCT03775850*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
738. WHO ICTRP 2021. *A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers: NCT04993677*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002037-42. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
739. WHO ICTRP 2021. *A Study of TAK-676 With Pembrolizumab After Radiation Therapy to Treat a Number of Cancers: NCT04879849*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04879849>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
740. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of ILXdancel Administered Into Tumors in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Patients With ADvanced Cancer: NCT03735290*.

- Immunicum AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290>,
abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
741. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants with Lung Cancer*.
Novotech Asia Korea (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004139>,
abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
742. WHO ICTRP 2021. *A Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK/PD and Preliminary Efficacy of HBM4003 Combined With Anti-PD-1 Antibody: NCT04866485*. Harbour BioMed (Guangzhou) Co. Ltd.
(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04866485>, abgerufen am:
15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
743. WHO ICTRP 2021. *A trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients*.
Studiennummer des Sponsors: 2020-002626-86. CHRU de Brest (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002626-86-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
744. WHO ICTRP 2021. *A Trial of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799, MK-3475-799): NCT03631784*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.).
Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
745. WHO ICTRP 2021. *Administration of pembrolizumab in patients with non small cell lung cancer after having received the first line chemotherapy*. Studiennummer des Sponsors: 2016-000857-11. Bank of Cyprus
Oncology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000857-11-CY>,
abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
746. WHO ICTRP 2021. *An Open-label, Single-arm Phase II Study of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in PD-L1 Positive Patients With TKI-resistant EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT05078931*.
Shanghai Chest Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05078931>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
747. WHO ICTRP 2021. *Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for NSCLC: NCT02938624*. Jair Bar, M.D., Ph.D.
(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02938624>, abgerufen am:
15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
748. WHO ICTRP 2021. *Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote-782)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002598-22. Merck Sharp &
Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
749. WHO ICTRP 2021. *Brazilian Lung Immunotherapy Study: NCT05081674*. Hospital Israelita Albert
Einstein (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081674>, abgerufen
am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
750. WHO ICTRP 2021. *Chemotherapy plus pembrolizumab after progression with previous PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: Placebo-controlled randomized phase II study*.
Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005824>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
751. WHO ICTRP 2021. *Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients: NCT04291755*.
Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04291755>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
752. WHO ICTRP 2021. *Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of Immunotherapy for NSCLC: NCT04909684*. Studiennummer des Sponsors: 2020-000493-15. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909684>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
753. WHO ICTRP 2021. *Dynamic PET/CT Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-PD1 Combination With Chemotherapy for ?a-?b NSCLC: NCT04586465*. Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586465>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
754. WHO ICTRP 2021. *Effects of Single Agent Niraparib and Niraparib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer Participants: NCT03308942*. Tesaro, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03308942>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
755. WHO ICTRP 2021. *Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non squamous Non small Cell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002327-11. GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-IT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
756. WHO ICTRP 2021. *Evaluating the Combination of MK-3475 and Sterotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC: NCT02407171*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
757. WHO ICTRP 2021. *Feasibility Study on Expansion of MILs From NSCLC and SCLC Patients and Infusion With Pembrolizumab: NCT04677361*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04677361>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
758. WHO ICTRP 2021. *Grapiprant (ARY-007) and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 NSCLC Adenocarcinoma: NCT03696212*. Arrys Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
759. WHO ICTRP 2021. *HX008 Plus Chemotherapy VS Pembrolizumab Plus Chemotherapy As the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT04750083*. Taizhou Hanzhong biomedical co. LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750083>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
760. WHO ICTRP 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer: NCT03050060*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
761. WHO ICTRP 2021. *Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2015-000575-27. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
762. WHO ICTRP 2021. *Immunotherapy efficacy predicted by plasma exosomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Fudan University Shanghai Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040854>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
763. WHO ICTRP 2021. *Improvement of treatment with and dose reduction of pembrolizumab*. Studiennummer des Sponsors: 2020-000493-15. Radboud University Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000493-15-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
764. WHO ICTRP 2021. *MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases: NCT02085070*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
765. WHO ICTRP 2021. *Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer: NCT03197467*. Studiennummer des Sponsors: 2016-002170-13. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
766. WHO ICTRP 2021. *Niraparib Ph 3 - 1L Maintenance Non-Small Cell Lung Cancer with Niraparib in combination with pembrolizumab Simplified Title for public to understand*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002202-20. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
767. WHO ICTRP 2021. *Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma: NCT04990479*. Studiennummer des Sponsors: 2019-004759-35. Nouscom SRL (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990479>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
768. WHO ICTRP 2021. *Optimal Sequencing of Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in First-Line NSCLC: NCT02591615*. Alliance Foundation Trials, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
769. WHO ICTRP 2021. *Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000058-24. Erasmus MC Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
770. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy After TKIs in NSCLC: NCT04989322*. Dr Joanne CHIU (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989322>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
771. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + CVA21 in Advanced NSCLC: NCT02824965*. Olivia Newton-John Cancer Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
772. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib: NCT02364609*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
773. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab and Magnetic Resonance Imaging With Ferumoxytol in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases: NCT03325166*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

774. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04638582*. McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04638582>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
775. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03245177*. Prof Corinne Faivre-Finn (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
776. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors: NCT03447678*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
777. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-Sq NSCLC With PD-L1 < 50%: CJLSG1901: NCT04396457*. National Hospital Organization Nagoya Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396457>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
778. WHO ICTRP 2021. *PEmbRolizumab verSus chEmotherapy and pEmbrolizumab in Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 = 50 %: NCT04547504*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04547504>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
779. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab With Nab-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02733250*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733250>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
780. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab With or Without Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04061590*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061590>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
781. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab with standard cytotoxic chemotherapy in treatment naive non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases: NCT04967417*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006563>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
782. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases: NCT04967417*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967417>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
783. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Study of MRTX849 Plus Pembrolizumab in Patients with Advanced: NCT04613596*. Studiennummer des Sponsors: 2020-003101-58. MIRATI THERAPEUTICS INCORPORATED (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-IT>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
784. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 study of Pembrolizumab plus pemetrexed for elderly patients with non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of less than 50%: NCT04396457*. Kogure Yoshihito (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200012>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

785. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001841-28. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
786. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
787. WHO ICTRP 2021. *Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC (KEYNOTE-799)*. Studiennummer des Sponsors: 2018-000714-37. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-PL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
788. WHO ICTRP 2021. *Phase 3 study of pembrolizumab SC versus pembrolizumab IV, administered with platinum doublet chemotherapy, in 1L metastatic squamous or nonsquamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002729-27. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002729-27-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
789. WHO ICTRP 2021. *Phase II Study of Pembrolizumab With Single Agent Chemotherapy in Elderly Patients With Advanced NSCLC: NCT04754815*. Shirish Gadgeel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754815>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
790. WHO ICTRP 2021. *Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel: NCT02684461*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
791. WHO ICTRP 2021. *Phase III study of Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed for non-Sq NSCLC with PD-L1 50% or more*. Kogure Yoshihito (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
792. WHO ICTRP 2021. *Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Non-Match Treatment Trial): NCT03971474*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971474>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
793. WHO ICTRP 2021. *Safety and Potential Efficacy of MS-20 In Combination With Pembrolizumab for the Treatment of NSCLC: NCT04909034*. Microbio Co Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909034>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
794. WHO ICTRP 2021. *Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer: NCT02475213*. MacroGenics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
795. WHO ICTRP 2021. *SAR408701 in combination with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSQ NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2020-000035-50. Sanofi aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
796. WHO ICTRP 2021. *Study of capmatinib and pembrolizumab in lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2019-002660-27. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002660-27-FR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
797. WHO ICTRP 2021. *Study of Pegiloddecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03382899*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
798. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2015-001123-22. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
799. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Advanced Solid Tumors and Pembrolizumab Combination Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer/ Extensive-disease Small Cell Lung Cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011): NCT01840579*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
800. WHO ICTRP 2021. *Study of Two Doses of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010): NCT01905657*. Studiennummer des Sponsors: 2012-004391-19. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905657>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
801. WHO ICTRP 2021. *Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With NSCLC After First Line Platinum Doublet Chemotherapy: NCT02705820*. Bank of Cyprus Oncology Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
802. WHO ICTRP 2021. *Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations: NCT02949843*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
803. WHO ICTRP 2021. *This is a phase III study of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab in previously untreated locally advanced or metastatic non-squamous and squamous NSCLC subjects: NCT03631199*. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019509>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
804. WHO ICTRP 2021. *To Evaluated the Correlation Between Different Staining Methods for PD-L1 and Efficacy of Pembrolizumab: NCT05129462*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05129462>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
805. WHO ICTRP 2021. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade: NCT03474497*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
806. WHO ICTRP 2021. *Vactosertib in Combination With Pembrolizumab for PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Subjects: NCT04515979*. MedPacto, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515979>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
807. WHO ICTRP 2022. *A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT04370587*. ImmVira Pharma Co. Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
808. WHO ICTRP 2022. *A clinical study to assess the effects of RBN-2397 and pembrolizumab in patients with lung cancer (Squamous Cell Carcinoma of the Lung)*. Studiennummer des Sponsors: 2021-003829-30. Ribon Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003829-30-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
809. WHO ICTRP 2022. *A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors: NCT04725331*. Transgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
810. WHO ICTRP 2022. *A first-in-human clinical trial in adult patients with advanced non-small cell lung cancer of a personalised therapy targeting specific mutations that occur in all cancer cells within a single patient: NCT04032847*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001005-85. Achilles Therapeutics UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001005-85-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
811. WHO ICTRP 2022. *A Phase I Study of Pegilodexakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02009449*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
812. WHO ICTRP 2022. *A Phase Ib Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies: NCT04244552*. Atreca, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
813. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 study of MK-7684A plus cCRT in Stage III NSCLC: NCT05298423*. Ishii Takeaki (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021220015>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
814. WHO ICTRP 2022. *A pilot study of pembrolizumab in elderly patients with non-small cell lung cancer*. Hattori Noboru (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180068>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
815. WHO ICTRP 2022. *A prospective observational study of pembrolizumab and chemotherapy for lung cancer patients with interstitial abnormalities*. Kobe University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038594>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
816. WHO ICTRP 2022. *A Randomised Open-label Phase III Trial of REduced Frequency Pembrolizumab immuNothErapy for First-line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT05085028*. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085028>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
817. WHO ICTRP 2022. *A Safety and Preliminary Efficacy Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Select Advanced Solid Tumors: NCT05234606*. Silverback Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
818. WHO ICTRP 2022. *A study investigating the use of IO102-IO103 in combination with pembrolizumab for patients with metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC)*. Studiennummer des Sponsors: 2021-003026-69. IO Biotech ApS (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003026-69-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
819. WHO ICTRP 2022. *A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer: NCT02779751*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
820. WHO ICTRP 2022. *A Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab (MK-3475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-495/KEYNOTE-495): NCT03516981*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
821. WHO ICTRP 2022. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies: NCT03329950*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
822. WHO ICTRP 2022. *A Study of Combination Therapies With Viagenpumatulcel-L (HS-110) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02439450*. Heat Biologics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
823. WHO ICTRP 2022. *A Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723): NCT03085914*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004678-16. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
824. WHO ICTRP 2022. *A study of MK7684A in Combination with radiation and chemotherapy versus radiation and chemotherapy followed by Durvalumab for patients with Stage III lung cancer that cannot be surgically treated*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005135-23. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
825. WHO ICTRP 2022. *A Study of mRNA-5671/V941 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab (V941-001): NCT03948763*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948763>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
826. WHO ICTRP 2022. *A Study of Ociperlimab With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer: NCT04746924*. BeiGene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746924>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
827. WHO ICTRP 2022. *A Study of Ociperlimab With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer: NCT04746924*. Oishi Takeshi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210035>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
828. WHO ICTRP 2022. *A Study of Pembrolizumab Plus Epacadostat With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-715-06/ECHO-306-06): NCT03322566*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
829. WHO ICTRP 2022. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Maintenance Olaparib in First-line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC, MK-7339-008/KEYLYNK-008): NCT03976362*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976362>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
830. WHO ICTRP 2022. *A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AcceleRET-Lung): NCT04222972*. Ahmadur Rahman (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210657>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
831. WHO ICTRP 2022. *A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer: NCT02443324*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
832. WHO ICTRP 2022. *A study of SAR444245 combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or mesothelioma: NCT04914897*. Studiennummer des Sponsors: 2020-005331-78. Tanaka Tomoyuki (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210286>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
833. WHO ICTRP 2022. *A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Mesothelioma (Pegathor Lung 202): NCT04914897*. Studiennummer des Sponsors: 2020-005331-78. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914897>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
834. WHO ICTRP 2022. *A Study of Sargramostim Plus Pembrolizumab With or Without Pemetrexed in Patients With Advance Non-small Cell Lung Cancer After Completion of Chemoimmunotherapy: NCT04856176*. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04856176>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
835. WHO ICTRP 2022. *A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers: NCT04993677*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002037-42. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
836. WHO ICTRP 2022. *A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT04381650*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004325-23. Nakayama Ippei (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210417>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
837. WHO ICTRP 2022. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors: NCT03849469*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
838. WHO ICTRP 2022. *A study to investigate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan as the first treatment option for locally advanced/metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with HER2 mutations*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000634-33. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
839. WHO ICTRP 2022. *A Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-tumor Activity of Bemcentinib in Combination With Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin in Adult Participants With Untreated Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT05469178*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003806-28. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05469178>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

840. WHO ICTRP 2022. *A Study to Investigate Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β ? Alone or in Combination With Pembrolizumab and/or Chemotherapy or TransCon TLR7/8 Agonist in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies: NCT05081609*. Ascendis Pharma Oncology Division A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081609>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
841. WHO ICTRP 2022. *A study to see effectiveness of chemotherapy for older patients with lung cancer*. Tata Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/07/044193>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
842. WHO ICTRP 2022. *A Trial of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05042375*. Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05042375>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
843. WHO ICTRP 2022. *A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors: NCT02501096*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
844. WHO ICTRP 2022. *Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT03590054*. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
845. WHO ICTRP 2022. *Accompanying research of Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer (1888)*. Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospita (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026258>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
846. WHO ICTRP 2022. *Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis*. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL9473>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
847. WHO ICTRP 2022. *AK112 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05499390*. Akeso (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05499390>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
848. WHO ICTRP 2022. *AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors: NCT04432857*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003960-37. Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
849. WHO ICTRP 2022. *Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03138889*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
850. WHO ICTRP 2022. *Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782, MK-3475-782): NCT03664024*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002598-22. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664024>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
851. WHO ICTRP 2022. *Blood-brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Standard of Care Treatment of NSCLC Brain Mets: NCT05317858*. InSightec (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05317858>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
852. WHO ICTRP 2022. *Carboplatin, Taxane And Ramucirumab for Patients With NSCLC After Pemetrexed or Pembrolizumab Maintenance: NCT04332367*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332367>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
853. WHO ICTRP 2022. *Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab in NSCLC: NCT02382406*. Nisha Mohindra, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
854. WHO ICTRP 2022. *CCL21-Gene Modified Dendritic Cell Vaccine and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03546361*. Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03546361>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
855. WHO ICTRP 2022. *Circulating Tumor DNA Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Pembrolizumab: NCT04791215*. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04791215>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
856. WHO ICTRP 2022. *Clinical trial of MK-7684A plus chemotherapy compared to pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004564-94. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
857. WHO ICTRP 2022. *Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab+ Dendritic Cells in Solid Tumors: NCT04571632*. Universitair Ziekenhuis Brussel (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04571632>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
858. WHO ICTRP 2022. *Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors: NCT05338580*. I-Mab Biopharma Co. Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338580>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
859. WHO ICTRP 2022. *Combination Study of Guadecitabine and Pembrolizumab: NCT02998567*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998567>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
860. WHO ICTRP 2022. *Combination Study With Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic NSCLC, or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic HNSCC: NCT03625323*. Immunetep S.A.S. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
861. WHO ICTRP 2022. *Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced NSCLC With KRAS G12C Mutation: NCT05609578*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609578>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
862. WHO ICTRP 2022. *COMBINATORY IMMUNOTHERAPY-2 (COM-IT-2)*. Studiennummer des Sponsors: 2021-003266-13. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003266-13-NO>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

863. WHO ICTRP 2022. *Combining radiotherapy and immunotherapy in early stage non-small-cell lung cancer patients: exploring safety and immunological proof of principle*. Studiennummer des Sponsors: 2016-003819-36. VU Medical Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
864. WHO ICTRP 2022. *Consolidation Pembrolizumab Following Chemoradiation in Patients With Inoperable/Unresectable Stage III NSCLC: NCT02343952*. Nasser Hanna, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343952>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
865. WHO ICTRP 2022. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers: NCT03454451*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
866. WHO ICTRP 2022. *Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in the First-line Treatment of Subjects with Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations*. Inoguchi Akihiro (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210074>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
867. WHO ICTRP 2022. *Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02): NCT04526691*. Studiennummer des Sponsors: 2020-006047-25. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
868. WHO ICTRP 2022. *De-escalation Immunotherapy Maintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction: NCT05255302*. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255302>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
869. WHO ICTRP 2022. *DS8201a and Pembrolizumab in Participants With Locally Advanced/Metastatic Breast or Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04042701*. Studiennummer des Sponsors: 2018-002489-38. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042701>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
870. WHO ICTRP 2022. *Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer*. Hokkaido University Graduate School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037614>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
871. WHO ICTRP 2022. *Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer*. Takeuchi Satoshi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1011200014>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
872. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Treatment +/- UVI Vaccination in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT05344209*. Vestre Viken Hospital Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05344209>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
873. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon Histological Type: NCT05023837*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023837>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

874. WHO ICTRP 2022. *Efficacy And Safety of Neoadjuvant Therapy of Pembrolizumab combined with Ramucirumab for PD-L1 Positive Stage IB-IIIa Lung Cancer: An Open-label Single-arm Phase II Study: NCT04040361*. National Cancer Center Hospital East, Tokyo Medical University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194889>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
875. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671): NCT03425643*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425643>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
876. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Lenvatinib (E7080/MK-7902) vs. Docetaxel in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008): NCT03976375*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003791-12. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976375>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
877. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety of PEMBrolizumab PD-L1-positive (>50% of Tumor Cells), Advanced NSCL Cancer(PEMBREIZH): NCT05321212*. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05321212>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
878. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007): NCT03829332*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003794-98. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829332>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
879. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034): NCT03473925*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473925>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
880. WHO ICTRP 2022. *Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) [MK-7902-007/E7080-G000-314/LEAP-007] - China Extension Study: NCT04676412*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04676412>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
881. WHO ICTRP 2022. *Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04581824*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581824>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
882. WHO ICTRP 2022. *Efficacy Comparison of Dostarlimab Plus Chemotherapy vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non squamous Non small Cell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002327-11. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-DE>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
883. WHO ICTRP 2022. *Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital*. Sapporo City General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
884. WHO ICTRP 2022. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: NCT04060342*. GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
885. WHO ICTRP 2022. *GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors: NCT04977453*. GI Innovation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
886. WHO ICTRP 2022. *Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01): NCT05259696*. Palleon Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05259696>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
887. WHO ICTRP 2022. *GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients: NCT02575404*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
888. WHO ICTRP 2022. *GRN-1201 With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic PD-L1+ NSCLC: NCT03417882*. BrightPath Biotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
889. WHO ICTRP 2022. *Humoral and Cellular Immune Response to Commercially Available Vaccines Against SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with Hematologic and Solid Malignancies*. Medizin I, Universitätsklinik Freiburg (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00025901>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
890. WHO ICTRP 2022. *ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: NCT03732664*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732664>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
891. WHO ICTRP 2022. *Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in patients with early stage non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2015-000575-27. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-PT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
892. WHO ICTRP 2022. *Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease: NCT05229614*. CNAO National Center of Oncological Hadrontherapy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
893. WHO ICTRP 2022. *Immunotherapy Proof-of-Concept Study - Determination of miRNA biomarkers to predict response and autoimmune complications in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors*. Hummingbird Diagnostics GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00029028>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
894. WHO ICTRP 2022. *Immunotherapy With or Without SBRT in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03867175*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867175>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

895. WHO ICTRP 2022. *JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04720976*. Jacobio Pharmaceuticals Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
896. WHO ICTRP 2022. *JCOG2007: A Multicenter Randomized Phase III Study comparing Pembrolizumab + Platinum Combination Chemotherapy with Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Combination Chemotherapy for Treatment-naïve Advanced Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Gene alteration*. Okamoto Isamu (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210013>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
897. WHO ICTRP 2022. *KEAPSAKE: A Study of Telaglenastat (CB-839) With Standard-of-Care Chemioimmunotherapy in 1L KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous NSCLC: NCT04265534*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265534>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
898. WHO ICTRP 2022. *KEYMAKER-U01 Substudy 3: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), Previously Treated With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Therapy (MK-3475-01C/KEYMAKER-U01C): NCT04165096*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001629-29. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165096>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
899. WHO ICTRP 2022. *Lenvatinib in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab for NSCLC With EGFR Mutations: NCT05258279*. Juntendo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05258279>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
900. WHO ICTRP 2022. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis: NCT04187872*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
901. WHO ICTRP 2022. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors: NCT03637803*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
902. WHO ICTRP 2022. *Liver SBRT in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT05430009*. VA Ann Arbor Healthcare System (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05430009>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
903. WHO ICTRP 2022. *LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04027946*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04027946>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
904. WHO ICTRP 2022. *Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Augment Immunotherapy Efficacy (CRYOVATE): NCT04793815*. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793815>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
905. WHO ICTRP 2022. *M21-410, Study to Assess Adverse Events and Pharmacokinetics in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Other Solid Tumors, Receiving Intravenous (IV) Infusion of ABBV-514 alone or in combination with Pembrolizumab or Budigalimab: NCT05005403*. Yajima Yoko (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210386>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
906. WHO ICTRP 2022. *M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line (1L) Treatment in Participants With Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03631706*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001517-32. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
907. WHO ICTRP 2022. *Maintenance Chemotherapy With or Without Local Consolidative Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: NCT03137771*. NRG Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137771>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
908. WHO ICTRP 2022. *Malutiple-institutional observational surveillance of Pembrolizumab as a first line treatment for non-small cell lung cancer*. Osaka International Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032470>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
909. WHO ICTRP 2022. *MK-3475 and Gemcitabine in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02422381*. Providence Health & Services (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
910. WHO ICTRP 2022. *Neoadjuvant Pembrolizumab: NCT02818920*. Neal Ready (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818920>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
911. WHO ICTRP 2022. *Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy: NCT05383716*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383716>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
912. WHO ICTRP 2022. *Non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of Pembrolizumab (CinnaGen Co.) versus Keytruda(r) in patients with metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*. CinnaGen company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N29>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
913. WHO ICTRP 2022. *NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT04332653*. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
914. WHO ICTRP 2022. *PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03774732*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774732>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
915. WHO ICTRP 2022. *Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02638090*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
916. WHO ICTRP 2022. *Pembro+Chemo in Brain Mets: NCT04964960*. John L. Villano, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964960>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
917. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02621398*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398>,

- abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
918. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab + Imprime PGG for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017: NCT03003468*. Lawrence Feldman, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
919. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC: NCT02658097*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
920. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab Alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first Line NSCLC*. None (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8896>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
921. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03425006*. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
922. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy or Non-Stereotactic Wide-Field Radiation Therapy in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT02444741*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
923. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients: NCT03436056*. Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
924. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: NCT02858869*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
925. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab and Trametinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and KRAS Gene Mutations: NCT03299088*. University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
926. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study*. Department of allergy and respiratory medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
927. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced NSCLC Complicated With COPD: NCT05578222*. Tianjin Chest Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578222>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
928. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable NSCLC: NCT04324151*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04324151>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

929. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab for Metastatic NSCLC Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own PDX: NCT03134456*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03134456>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
930. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel For Metastatic NSCLC After ICIs (KeyPemls-004): NCT05599789*. Peking Union Medical College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599789>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
931. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab in Elderly Patients With Advanced Lung Cancer: NCT03293680*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
932. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab in Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT02955758*. Joel Neal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955758>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
933. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and a Performance Status 2: NCT02733159*. Studiennummer des Sponsors: 2015-002241-55. University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
934. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab in Preventing Lung Cancer in Patients With Stage I-II Non-Small Cell Lung Cancer or High-Risk Pulmonary Nodules, the IMPRINT-Lung Study: NCT03634241*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634241>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
935. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer: NCT02681549*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
936. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab Plus Epcadostat vs Pembrolizumab Plus Placebo in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-654-05/ECHO-305-05): NCT03322540*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03322540>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
937. WHO ICTRP 2022. *Pembrolizumab With and Without Radiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03217071*. Sue Yom (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
938. WHO ICTRP 2022. *Ph I/II Trial of Systemic VSV-IFN β -NIS and Pembrolizumab in Refractory NSCLC and NEC: NCT03647163*. Vyriad, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
939. WHO ICTRP 2022. *Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer: NCT02437136*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
940. WHO ICTRP 2022. *Pharmacokinetically-guided on the Individualization of Pembrolizumab Administration in the Treatment of Lung Cancer: NCT05226728*. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226728>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

941. WHO ICTRP 2022. *Phase 1/2 Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies: NCT04383938*. Aprea Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
942. WHO ICTRP 2022. *Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human Study of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2, as a Single Agent and with Pembrolizumab in Treatment of Advanced Malignancies*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002090-10. BioInvent International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-DK>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
943. WHO ICTRP 2022. *Phase 2 DoceRamPem for Patients With Metastatic or Recurrent NSCLC Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade: NCT04340882*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340882>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
944. WHO ICTRP 2022. *Phase 2 Study of MRTX849 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation: NCT04613596*. Studiennummer des Sponsors: 2020-003101-58. Mirati Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-HU>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
945. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 IL Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC: NCT03302234*. Studiennummer des Sponsors: 2016-004364-20. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
946. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004721-88. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-AT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
947. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004720-11. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-DE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
948. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in 1L Metastatic Nonsquamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004720-11. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
949. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in First-Line Metastatic Squamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004721-88. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-PL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
950. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-001810-27. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
951. WHO ICTRP 2022. *Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04): NCT05048797*. Inoguchi Akihiro (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
952. WHO ICTRP 2022. *Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for advanced and relapse NSCLC*. Okamoto Isamu (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073210080>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
953. WHO ICTRP 2022. *Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for advanced and relapse NSCLC*. GAIA BioMedicine Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046974>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
954. WHO ICTRP 2022. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab: NCT03236935*. The Methodist Hospital Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
955. WHO ICTRP 2022. *Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for chemotherapy unfit previously untreated patients highly expressing PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer*. Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
956. WHO ICTRP 2022. *Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated or treated PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer*. Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious disease Center Komagome Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
957. WHO ICTRP 2022. *Phase II Study of Anamorelin with Nutritional and Exercise Treatment for Cancer Cachexia (NEXTAC-III)*. Naito Tateaki (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210053>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
958. WHO ICTRP 2022. *Phase II study of immunotherapy and cytotoxic agent in combination with palliative radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer*. Tohoku University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036856>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
959. WHO ICTRP 2022. *Phase II study of MRTX849 monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer with KRAS G12C mutation: NCT04613596*. Studiennummer des Sponsors: 2020-003101-58. Mirati Therapeutics (United States) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13464104>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
960. WHO ICTRP 2022. *Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02316002*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
961. WHO ICTRP 2022. *Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With TNBC, NSCLC, and Other Tumor Types and Brain Metastases: NCT05064280*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05064280>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

962. WHO ICTRP 2022. *Phase II trial of anti-PD-1 therapy after anti-PD-L1 therapy in patients with unresectable locally advanced or advanced non-small-cell lung cancer*. National cancer center hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040696>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
963. WHO ICTRP 2022. *Phase II Trial of Continuation Therapy in Advanced NSCLC: NCT03083808*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083808>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
964. WHO ICTRP 2022. *Phase II Trial of Ubenimex Combined with Pembrolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin for Untreated Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: (UBE-Q)*. Kubota Kaoru (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-Jrct2031210707>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
965. WHO ICTRP 2022. *Pilot Immunotherapy Study With Letetresgene Autoleucel (Lete-cel, GSK3377794) T-cells in New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1 (NY-ESO-1)/ LAGE-1a-positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Either Alone or in Combination With Pembrolizumab: NCT03709706*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709706>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
966. WHO ICTRP 2022. *PK/PD study of Pembrolizumab*. National Cancer Center Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036606>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
967. WHO ICTRP 2022. *Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies: NCT04902040*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
968. WHO ICTRP 2022. *Prospective observation study for poor PS or elderly non-small cell lung cancer patients treated with Pembrolizumab monotherapy as a first line setting*. Kyoto Prefectural University of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044052>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
969. WHO ICTRP 2022. *Prospective observational study of biomarkers to predict efficacy after Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer*. Gunma University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026793>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A4 - Endpunkte.
970. WHO ICTRP 2022. *QUILT 2.023: A Study of N-803 in Combination With Current Standard of Care vs Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Stage 3 or 4 NSCLC: NCT03520686*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
971. WHO ICTRP 2022. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: NCT03228667*. ImmunityBio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
972. WHO ICTRP 2022. *Ramucirumab and Pembrolizumab for the Treatment of EGFR Mutant Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT04120454*. Ohio State University Comprehensive Cancer Center

- (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04120454>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
973. WHO ICTRP 2022. *Randomized phase II study of pembrolizumab q 12 weeks versus q 3 weeks in NSCLC with clinical benefit to pembrolizumab monotherapy : Multicenter International Study*. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004269>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
974. WHO ICTRP 2022. *REAL world efficacy and safety analysis of pembrolizumab KEY truda*. Tha Japan Lung Cancer Society (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000045538>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
975. WHO ICTRP 2022. *Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475: NCT03049618*. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
976. WHO ICTRP 2022. *Reduced frequency pembrolizumab immunotherapy: can the frequency of pembrolizumab treatment for non-small cell lung cancer be reduced without reducing its effectiveness?: NCT05085028*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004908-18. Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70247820>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
977. WHO ICTRP 2022. *Reqorsa (Quaratusugene Ozeplasmid) in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Non-Small Lung Cancer: NCT05062980*. Genprex, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062980>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
978. WHO ICTRP 2022. *Retrospective multicenter observation study of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus chemotherapy in patients with untreated advanced non small-cell lung cancer highly expressing PD-L1*. Oji General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040223>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
979. WHO ICTRP 2022. *Rucaparib and Pembrolizumab for Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03559049*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
980. WHO ICTRP 2022. *Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study*. Hiroshima University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
981. WHO ICTRP 2022. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006): NCT03829319*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829319>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
982. WHO ICTRP 2022. *Safety and Efficacy Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006)-China Extension Study: NCT04716933*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716933>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

983. WHO ICTRP 2022. *Safety, Immunogenicity and Preliminary Clinical Activity Study of PDC*lung01 Cancer Vaccine in NSCLC: NCT03970746*. PDC*line Pharma SAS (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970746>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
984. WHO ICTRP 2022. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine: NCT03633110*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
985. WHO ICTRP 2022. *SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC: NCT03004183*. The Methodist Hospital Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03004183>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
986. WHO ICTRP 2022. *Search for predictive factors of anti-PD-1 antibody, pembrolizumab*. Tochigi Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030284>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
987. WHO ICTRP 2022. *Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma: NCT03307759*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
988. WHO ICTRP 2022. *Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous NSCLC: NCT04925986*. Sarah Goldberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925986>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
989. WHO ICTRP 2022. *Split Course Adaptive Radiation Therapy With Pembrolizumab With/Without Chemotherapy for Treating Stage IV Lung Cancer: NCT05501665*. Vanderbilt-Ingram Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05501665>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
990. WHO ICTRP 2022. *Stereotactic Body Radiation in combination with immunotherapy-chemotherapy in patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002453-28. AZIENDA OSPEDALIERA ARCISPEDALE SANTA MARIA NUOVA/IRCCS DI REGGIO EMILIA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002453-28-IT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
991. WHO ICTRP 2022. *Study of ADXS-503 With or Without Pembro in Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03847519*. Advaxis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847519>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
992. WHO ICTRP 2022. *Study of an Immunotherapeutic, DPX-Survivac, in Combination With Low Dose Cyclophosphamide & Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced & Recurrent Solid Tumors: NCT03836352*. ImmunoVaccine Technologies, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
993. WHO ICTRP 2022. *Study of CTX-471 as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients Post PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies: NCT03881488*. Compass Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03881488>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
994. WHO ICTRP 2022. *Study of DS-1062a with or without Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer without Actionable Genomic Alterations*. Studiennummer des Sponsors: 2021-

- 002555-10. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002555-10-NL>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
995. WHO ICTRP 2022. *Study of DS-1062a with or without pembrolizumab in advanced or metastatic non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002555-10. Syneos Health (Germany) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24189848>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
996. WHO ICTRP 2022. *Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects: NCT03631199*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001547-32. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
997. WHO ICTRP 2022. *Study of Molecular Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Patients With NSCLC: NCT04093167*. Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093167>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
998. WHO ICTRP 2022. *Study of NEO-201 in Solid Tumors Expansion Cohorts: NCT03476681*. Precision Biologics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476681>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
999. WHO ICTRP 2022. *Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT05311618*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1000. WHO ICTRP 2022. *Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies: NCT04913337*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1001. WHO ICTRP 2022. *Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2: NCT04297605*. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297605>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1002. WHO ICTRP 2022. *Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Participants Previously Treated for Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-033/KEYNOTE-033): NCT02864394*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02864394>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1003. WHO ICTRP 2022. *Study of Pembrolizumab With Maintenance Olaparib or Maintenance Pemetrexed in First-line (1L) Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-006, KEYLYNK-006): NCT03976323*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03976323>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1004. WHO ICTRP 2022. *Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789): NCT03515837*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

1005. WHO ICTRP 2022. *Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001): NCT03179436*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003703-35. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1006. WHO ICTRP 2022. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors: NCT04234113*. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1007. WHO ICTRP 2022. *Study of SRF388 in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04374877*. Surface Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1008. WHO ICTRP 2022. *Study to Assess Adverse Events and Pharmacokinetics in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) and Other Solid Tumors, Receiving Intravenous (IV) Infusion of ABBV-514 Alone or in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab: NCT05005403*. AbbVie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05005403>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1009. WHO ICTRP 2022. *Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593): NCT03715205*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1010. WHO ICTRP 2022. *TATE and Pembrolizumab (MK3475) in mCRC and NSCLC: NCT04701476*. Teclison Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04701476>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1011. WHO ICTRP 2022. *Testing IMM60 in combination with pembrolizumab in melanoma and non-small cell lung cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001351-41. University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1012. WHO ICTRP 2022. *Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT04533451*. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04533451>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1013. WHO ICTRP 2022. *Testing the Use of Combination Immunotherapy Treatment (N-803 [ALT-803] Plus Pembrolizumab) Against the Usual Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial): NCT05096663*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05096663>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1014. WHO ICTRP 2022. *The safety Survey of pneumonitis induced by the combination of platinum, pemetrexed and pembrolizumab in chemo-naïve non-small cell lung cancer patient in the real-world setting*. Kobe city medical center general hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038084>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1015. WHO ICTRP 2022. *The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT04699123*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04699123>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

1016. WHO ICTRP 2022. *This Study Will Evaluate the Effect of Canakinumab or Pembrolizumab Given as Monotherapy or in Combination as Neo-adjuvant Treatment for Subjects With Early Stages NSCLC: NCT03968419*. Studiennummer des Sponsors: 2018-004813-42. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968419>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1017. WHO ICTRP 2022. *Trametinib and Pembrolizumab in Treating Patients With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer That Is Metastatic, Unresectable, or Locally Advanced: NCT03225664*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225664>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1018. WHO ICTRP 2022. *Trial evaluating maintenance pembrolizumab (\pm pemetrexed) until progression versus observation (\pm pemetrexed) after 6 months of treatment by chemotherapy plus pembrolizumab in patients with advanced Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-006044-27. IFCT (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006044-27-FR>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1019. WHO ICTRP 2022. *Trial Exploring Combined Neoadjuvant Therapy With Pembrolizumab/Lenvatinib + Adjuvant Pembrolizumab in Pat. With NSCLC: NCT04875585*. Medical University Innsbruck (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04875585>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1020. WHO ICTRP 2022. *Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03087760*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1021. WHO ICTRP 2022. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma: NCT03229278*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1022. WHO ICTRP 2022. *Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer*. Gunma University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1023. WHO ICTRP 2023. *A Clinical study of Trastuzumab Deruxtecan as first line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05048797*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000634-33. AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/02/040116>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1024. WHO ICTRP 2023. *A Phase 1b Study of TAS-120 and Pembrolizumab*. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195063>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1025. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04475939*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002202-20. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-21>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

1026. WHO ICTRP 2023. *"A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF PEMBROLIZUMAB PLUS IPILIMUMAB VS. Studiennummer des Sponsors: 2016-004364-20. Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Mer.ck & Co. Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-035-17>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1027. WHO ICTRP 2023. *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: NCT05258279. Takahashi Kazuhisa (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220147>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1028. WHO ICTRP 2023. *A Pilot Phase II Study of Maintenance Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Patients With Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sqNSCLC): NCT05613413. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05613413>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1029. WHO ICTRP 2023. *A Study Evaluating AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Solid Tumors: NCT05653882. Asher Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05653882>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1030. WHO ICTRP 2023. *A Study of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-cancer Therapy in SqNSCLC With FGFR2b Overexpression (FORTITUDE-201): NCT05267470. Studiennummer des Sponsors: 2021-004058-47. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267470>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.*
1031. WHO ICTRP 2023. *A Study of HBI-8000 (Tucidinostat) With Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05141357. HUYABIO International, LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05141357>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1032. WHO ICTRP 2023. *A Study of Ladiratuzumab Vedotin in Advanced Solid Tumors: NCT04032704. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1033. WHO ICTRP 2023. *A study of NY-ESO-1 T-cells (GSK3377794) alone and in combination with Pembrolizumab in NSCLC patients. Studiennummer des Sponsors: 2018-003949-42. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-NL>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1034. WHO ICTRP 2023. *A study of NY-ESO-1 T-cells (GSK3377794) alone and in combination with Pembrolizumab in NSCLC patients. Studiennummer des Sponsors: 2018-003949-42. GlaxoSmithKline, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-ES>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1035. WHO ICTRP 2023. *A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Lung & Endometrial Cancer: NCT02922764. Inspira, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922764>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*
1036. WHO ICTRP 2023. *A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04194944. Studiennummer des Sponsors: 2019-001979-36. Loxo Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.*

1037. WHO ICTRP 2023. *A Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced Solid Tumors: NCT05256381*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005774-25. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05256381>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1038. WHO ICTRP 2023. *A Study of TAK-500 With or Without Pembrolizumab in Adults With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT05070247*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1039. WHO ICTRP 2023. *A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04619797*. Studiennummer des Sponsors: 2020-002851-39. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619797>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1040. WHO ICTRP 2023. *A Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Participants With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (SKYSCRAPER-06)*. Hoffmann La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202301834998443>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1041. WHO ICTRP 2023. *A Study to Evaluate Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer: NCT03846310*. Arcus Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846310>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1042. WHO ICTRP 2023. *A study to evaluate safety and efficacy of SOT101 in combination with pembrolizumab in patients with selected advanced/refractory solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005774-25. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-CZ>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1043. WHO ICTRP 2023. *A study to evaluate safety and efficacy of SOT101 in combination with pembrolizumab in patients with selected advanced/refractory solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005774-25. SOTIO Biotech AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-PL>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1044. WHO ICTRP 2023. *A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With HER2 Mutations: NCT05048797*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1045. WHO ICTRP 2023. *Adjuvant Pembrolizumab vs Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm: NCT04317534*. Greg Durm, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04317534>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1046. WHO ICTRP 2023. *Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in People With Metastatic Cancer: NCT03412877*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

1047. WHO ICTRP 2023. *ADP-A2M4CD8 as Monotherapy or in Combination With Either Nivolumab or Pembrolizumab in HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS)*: NCT04044859. Adaptimmune (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1048. WHO ICTRP 2023. *ATL001 in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NSCLC*: NCT04032847. Achilles Therapeutics UK Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032847>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1049. WHO ICTRP 2023. *Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced NSCLC*: NCT03184571. Studiennummer des Sponsors: 2016-003609-32. BerGenBio ASA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1050. WHO ICTRP 2023. *Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors*: NCT04609566. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1051. WHO ICTRP 2023. *CAR-macrophages for the Treatment of HER2 Overexpressing Solid Tumors*: NCT04660929. Carisma Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1052. WHO ICTRP 2023. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: NCT03511391. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1053. WHO ICTRP 2023. *CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer*: NCT02955290. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955290>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1054. WHO ICTRP 2023. *CISH Inactivated TILs in the Treatment of NSCLC*: NCT05566223. Intima Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05566223>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1055. WHO ICTRP 2023. *Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in 1L Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung07)*: NCT05555732. Studiennummer des Sponsors: 2022-500802-16. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05555732>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1056. WHO ICTRP 2023. *Dose Escalation Trial of Bexmarilimab (FP-1305) Plus Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer*: NCT05171062. The University of Texas Health Science Center at San Antonio (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171062>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1057. WHO ICTRP 2023. *Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 Versus Keytruda(r) in Stage IV NSCLC*: NCT05668650. Laboratorio Elea Phoenix S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668650>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1058. WHO ICTRP 2023. *Effect of Pembrolizumab With or Without Carboplatin and Paclitaxel on Immune Response in Patients With Recurrent or Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer*: NCT02581943. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1059. WHO ICTRP 2023. *Effect of Tumor Treating Fields (TTFields) (150 kHz) Concurrent With Pembrolizumab for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT04892472*. NovoCure GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892472>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1060. WHO ICTRP 2023. *Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors: NCT03485209*. Studiennummer des Sponsors: 2017-005076-26. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485209>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1061. WHO ICTRP 2023. *Enhancing ICI*. Kobayashi Kunihiro (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200109>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1062. WHO ICTRP 2023. *Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients*. Studiennummer des Sponsors: 2017-000689-30. Med. Univ. Wien, Klinik f. Innere Med. I, Onkologie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1063. WHO ICTRP 2023. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors: NCT03841110*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1064. WHO ICTRP 2023. *FT536 Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors: NCT05395052*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1065. WHO ICTRP 2023. *GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors: NCT04083599*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003716-47. Genmab (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1066. WHO ICTRP 2023. *GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors: NCT04083599*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003716-47. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1067. WHO ICTRP 2023. *GEN1046 Safety Trial in Patients With Malignant Solid Tumors: NCT03917381*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003402-63. Genmab (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1068. WHO ICTRP 2023. *Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial): NCT02194738*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194738>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1069. WHO ICTRP 2023. *IMM60 and Pembrolizumab in Melanoma and NSCLC: NCT05709821*. iOx Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05709821>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1070. WHO ICTRP 2023. *Immune Signature Analysis of Disease Progression in Post Immunotherapy Lung Cancer Patients: NCT05415358*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05415358>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1071. WHO ICTRP 2023. *IMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT WITH PEMBROLIZUMAB (ANTIBODY) IN PATIENTS WITH EARLY STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: NCT02504372*. Studiennummer des Sponsors: 2015-000575-27. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-019-17>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1072. WHO ICTRP 2023. *Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC: NCT05691829*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691829>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1073. WHO ICTRP 2023. *IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab as First-line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or mUBC: NCT05077709*. IO Biotech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077709>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1074. WHO ICTRP 2023. *ITIL-168 in Advanced Solid Tumors: NCT05393635*. Instil Bio (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05393635>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1075. WHO ICTRP 2023. *KEYMAKER-U01 Substudy 1: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01A/KEYMAKER-U01A): NCT04165070*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001626-56. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165070>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1076. WHO ICTRP 2023. *KEYMAKER-U01 Substudy 2: Efficacy and Safety Study of Pembrolizumab (MK-3475) When Used With Investigational Agents in Treatment-naïve Participants With Anti-programmed Cell Death Receptor Ligand 1 (PD-L1) Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-01B/KEYMAKER-U01B): NCT04165083*. Studiennummer des Sponsors: 2020-001627-14. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165083>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1077. WHO ICTRP 2023. *KEYMAKER-U01 Umbrella Master Study: Studies of Investigational Agents With Either Pembrolizumab (MK-3475) Alone or With Pembrolizumab PLUS Chemotherapy in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-U01/KEYMAKER-U01): NCT04165798*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165798>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1078. WHO ICTRP 2023. *LION: lifting immune checkpoints with NSAIDs*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005109-29. Christie Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73037722>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1079. WHO ICTRP 2023. *Low-Dose Interleukin-2 and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05493566*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05493566>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1080. WHO ICTRP 2023. *MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy for PD-L1 Positive Metastatic NSCLC: NCT04738487*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004049-35. Merck Sharp & Dohme LLC., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-21>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

1081. WHO ICTRP 2023. *NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy: NCT03589339*. Nanobiotix (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1082. WHO ICTRP 2023. *Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC: NCT02987998*. Nathan Pennell, MD, PhD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1083. WHO ICTRP 2023. *Oral Decitabine and Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for, Pembrolizumab-Mediated Immune Checkpoint Blockade in Patients With Inoperable, or Unresectable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers and Esophageal Carcinomas: NCT03233724*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1084. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab Every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in Treating Patients With Non-small Cell Lung Cancer: NCT04032418*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032418>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
1085. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab for Advanced NSCLC and PS 2-3: NCT05589818*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05589818>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1086. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab (Immunotherapy Drug) in Combination With Guadecitabine and Mocetinostat (Epigenetic Drugs) for Patients With Advanced Lung Cancer: NCT03220477*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220477>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1087. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Targetable Genetic Alterations, Previously Treated With Appropriate Targeted Agents, With Progressive Disease: NCT03242915*. University of Michigan Rogel Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1088. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab Monotherapy versus Sacituzumab Govitecan in Combination with MK-3475 for PD-L1 TPS =50% Metastatic NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2022-000836-49. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000836-49-LT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
1089. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5'ALK: NCT05266846*. Hunan Province Tumor Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05266846>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1090. WHO ICTRP 2023. *Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) or Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation Plus Docetaxel Versus Docetaxel for Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (MK-7684A-002, KEYVIBE-002): NCT04725188*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004034-38. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725188>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1091. WHO ICTRP 2023. *Pemetrexed-free vs. Pemetrexed-based Immunochemotherapy in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma: NCT05689671*. Studiennummer des Sponsors: 2022-002990-27. Nikolaj

- Frost MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689671>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1092. WHO ICTRP 2023. *Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study: NCT05269381*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05269381>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1093. WHO ICTRP 2023. *Phase 1 Study of MK-1084 in KRAS mutant advanced solid tumors: NCT05067283*. Ishii Takeaki (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220034>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1094. WHO ICTRP 2023. *Phase I, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb(r)808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors: NCT05585034*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1095. WHO ICTRP 2023. *Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors: NCT05098132*. SyntheKine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1096. WHO ICTRP 2023. *Phase 1a/1b Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors: NCT04344795*. Tempest Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1097. WHO ICTRP 2023. *Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants With Previously Untreated, Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer: NCT05565378*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05565378>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1098. WHO ICTRP 2023. *Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Advanced/Metastatic NonSmallCell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005115-32. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005115-32-FI>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1099. WHO ICTRP 2023. *Phase 2 Platform Study of Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Advanced/Metastatic NonSmallCell Lung Cancer*. Studiennummer des Sponsors: 2021-005115-32. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005115-32-GR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1100. WHO ICTRP 2023. *Phase 2 Trial of MRTX849 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination in Patients KRAS G12C Mutation KRYSTAL-7: NCT04613596*. Mirati Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613596>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1101. WHO ICTRP 2023. *Phase 3 Study Comparing Zimberelimab with Domvanalimab to Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04736173*. Studiennummer des Sponsors: 2020-003562-39. Arcus Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003562-39-GR>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1102. WHO ICTRP 2023. *Phase 3 study of pembrolizumab SC versus pembrolizumab IV, administered with platinum doublet chemotherapy, in 1L metastatic squamous or nonsquamous NSCLC*. Studiennummer des

- Sponsors: 2020-002729-27. Merck Sharp & Dohme LLC., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-033-21>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
1103. WHO ICTRP 2023. *Phase 3 Study of Pembrolizumab with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Stage III NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003237-41. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1104. WHO ICTRP 2023. *PHASE 3 STUDY OF PEMBROLIZUMAB WITH CONCURRENT CHEMORADIATION THERAPY FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB WITH OR WITHOUT OLAPARIB COMPARED TO CONCURRENT CHEMORADIATION THERAPY FOLLOWED BY DURVALUMAB IN STAGE III NSCLC: NCT04380636*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003237-41. Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-20>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1105. WHO ICTRP 2023. *Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-Squamous NSCLC*. Studiennummer des Sponsors: 2017-004188-11. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1106. WHO ICTRP 2023. *Phase II study of necitumumab and pembrolizumab in patients with PD-L1 high-expressing non-small-cell lung cancer*. Horriike Atsushi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200248>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1107. WHO ICTRP 2023. *Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)*. Studiennummer des Sponsors: 2020-004707-13. Medical University Innsbruck, University Hospital for Internal Medicine V (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004707-13-AT>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1108. WHO ICTRP 2023. *Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy: NCT04253964*. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253964>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1109. WHO ICTRP 2023. *Plasma-Adapted First-Line Pembro In NSCLC: NCT04166487*. Julia K. Rotow, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166487>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1110. WHO ICTRP 2023. *Ramucirumab Plus Pembrolizumab vs Usual Care for Treatment of Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Following Immunotherapy, Pragmatica-Lung Study: NCT05633602*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633602>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1111. WHO ICTRP 2023. *Re-challenge Pembrolizumab Study as a Second or Further Line in Patients With Advanced NSCLC: NCT03526887*. Spanish Lung Cancer Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03526887>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1112. WHO ICTRP 2023. *Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, Tolerability and Antitumor Activity of*

- Selinexor Combination Treatment: NCT04256707*. Karyopharm Therapeutics Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1113. WHO ICTRP 2023. *Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC: NCT05669846*. Diwakar Davar (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05669846>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1114. WHO ICTRP 2023. *Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study*. Department of Respiratory Internal medicine, Hiroshima University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1115. WHO ICTRP 2023. *Safety and Efficacy Study of CC-486 With MK-3475 to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer: NCT02546986*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546986>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1116. WHO ICTRP 2023. *Safety and Efficacy Study of AMG 820 and Pembrolizumab Combination in Select Advanced Solid Tumor Cancer: NCT02713529*. Studiennummer des Sponsors: 2016-001080-36. AmMax Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1117. WHO ICTRP 2023. *Safety and Efficacy Study of GEN1046 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Recurrent (Non-small Cell) Lung Cancer: NCT05117242*. Studiennummer des Sponsors: 2021-001928-17. Genmab (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05117242>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1118. WHO ICTRP 2023. *Safety of Pembrolizumab in advanced lung cancer or melanoma*. Merck Sharp Dohme LLC a subsidiary of Merck and Co Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016591>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1119. WHO ICTRP 2023. *Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients: NCT02376699*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1120. WHO ICTRP 2023. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC: NCT04140526*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1121. WHO ICTRP 2023. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies: NCT02419495*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1122. WHO ICTRP 2023. *Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04007744*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1123. WHO ICTRP 2023. *START: Safety and Anti-Tumor Activity of PeptiCRAd-1 in Treatment of Cancer: NCT05492682*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002529-13. Valo Therapeutics Oy (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05492682>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1124. WHO ICTRP 2023. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors: NCT03621982*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003132-23. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar

- unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1125. WHO ICTRP 2023. *Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants: NCT04939701*. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939701>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1126. WHO ICTRP 2023. *Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors: NCT03645928*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001608-12. Iovance Biotherapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1127. WHO ICTRP 2023. *Study of Binimetinib in Combination With Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03991819*. University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03991819>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1128. WHO ICTRP 2023. *Study of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in the First-line Treatment of Subjects With Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations: NCT05215340*. Studiennummer des Sponsors: 2021-002555-10. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215340>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1129. WHO ICTRP 2023. *Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin for First-Line Treatment of Patients With Advanced NSCLC Without Actionable Genomic Alterations: NCT05687266*. AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687266>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1130. WHO ICTRP 2023. *Study of Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous NSCLC Subjects (CANOPY 1): NCT03631199*. Novartis Pharma Services Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019070214>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1131. WHO ICTRP 2023. *STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF PEMBROLIZUMAB PLUS PLATINUM-BASED DOUBLET CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT CANAKINUMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SQUAMOUS AND SQUAMOUS NSCLC SUBJECTS: NCT03631199*. Studiennummer des Sponsors: 2018-001547-32. NOVARTIS BIOSCIENSES PERU S.A., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-015-19>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1132. WHO ICTRP 2023. *Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05617313*. Jeffrey Clarke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05617313>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1133. WHO ICTRP 2023. *Study of INBRX-105 and INBRX-105 With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors: NCT03809624*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1134. WHO ICTRP 2023. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist): NCT04198766*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

1135. WHO ICTRP 2023. *Study of LY3537982 in Cancer Patients With a Specific Genetic Mutation (KRAS G12C): NCT04956640*. Studiennummer des Sponsors: 2021-000595-12. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04956640>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1136. WHO ICTRP 2023. *Study of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05705466*. Kartos Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05705466>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1137. WHO ICTRP 2023. *Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT05215574*. NGM Biopharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05215574>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1138. WHO ICTRP 2023. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) =50% (MK-3475-D46): NCT05609968*. Studiennummer des Sponsors: 2022-000836-49. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05609968>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
1139. WHO ICTRP 2023. *Study of Pembrolizumab With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-7339-012/KEYLYNK-012): NCT04380636*. Studiennummer des Sponsors: 2019-003237-41. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04380636>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1140. WHO ICTRP 2023. *Study of Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-007/KEYVIBE-007): NCT05226598*. Merck Sharp & Dohme LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05226598>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1141. WHO ICTRP 2023. *Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Combinations in First-line Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations: NCT05186974*. Studiennummer des Sponsors: 2021-004280-27. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05186974>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1142. WHO ICTRP 2023. *Study to Test the Safety and How Radium-223 Dichloride an Alpha Particle-emitting Radioactive Agent Works in Combination With Pembrolizumab an Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Bone Metastases: NCT03996473*. Studiennummer des Sponsors: 2018-003704-39. Bayer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03996473>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1143. WHO ICTRP 2023. *SX-682 With Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic or Recurrent Stage III C or IV Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05570825*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05570825>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1144. WHO ICTRP 2023. *Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Berzosertib (M6620, VX-970), to the Usual Treatments (Carboplatin and Gemcitabine) and to Pembrolizumab for Patients With Advanced Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer: NCT04216316*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04216316>, abgerufen am: 15.02.2023. Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

1145. WHO ICTRP 2023. *Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer: NCT02595866*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1146. WHO ICTRP 2023. *Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study: NCT04267848*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267848>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1147. WHO ICTRP 2023. *Testing the Addition of Radiation Therapy to the Usual Treatment (Immunotherapy With or Without Chemotherapy) for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Are PD-L1 Negative: NCT04929041*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04929041>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1148. WHO ICTRP 2023. *Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer: NCT03793179*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793179>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A3 - Komparator.
1149. WHO ICTRP 2023. *Tomivosertib Combined With Pembrolizumab in Subjects With PD-L1 Positive NSCLC (KICKSTART): NCT04622007*. Effector Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622007>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1150. WHO ICTRP 2023. *Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Concurrently With Pembrolizumab: NCT04266730*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266730>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
1151. WHO ICTRP 2023. *Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) in Combination With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With NSQ NSCLC (CARMEN-LC05): NCT04524689*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524689>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
1152. WHO ICTRP 2023. *WJOG11118L*. Hirotsugu Kenmotsu (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200046>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
1153. WHO ICTRP 2023. *Zimberelimab and Domvanalimab in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05502237*. Studiennummer des Sponsors: 2022-000578-25. Gilead Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502237>, abgerufen am: 15.02.2023.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-156 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 4-156 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-16113 (Teil 2)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|--|--|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p><u>Fragestellung:</u> Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Cemiplimab/CTx) im Vergleich mit Placebo in Kombination mit platinbasierter CTx (Placebo/CTx) in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), unabhängig von der PD-L1-Expression.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Gesamtüberlebens (<i>overall survival</i>, OS) unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC. <p><u>Sekundäre Hauptziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des progressionsfreien Überlebens (<i>progression-free survival</i>, PFS) und der objektiven Ansprechrate (<i>objective response rate</i>, ORR) unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC. Die Beurteilung der beiden Endpunkte erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee (<i>Independent Review Committee</i>, IRC) anhand der Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien. <p><u>Weitere sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx • Beurteilung der Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>, DOR) unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC • Beurteilung der Lebensqualität (<i>quality of life</i>, QoL) unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx bei Patienten mit einem fortgeschrittenen plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 Fragebögen • Beurteilung der OS-Rate nach 12, 18 und 24 Monaten unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx bei Patienten mit einem fortgeschrittenen plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Immunogenität von Cemiplimab anhand der Bestimmung von entsprechenden anti-drug-Antibodies (ADAs) • Bewertung des prädiktiven Nutzens der PD-L1-Expression zu Baseline für das klinische Ansprechen • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx • Durchführung von Exposure-Response-Analysen für relevante Biomarker sowie Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte, sofern angemessen • Beurteilung der Tumormutationslast <p><u>Hypothese:</u> Cemiplimab/CTx verlängert das OS im Vergleich mit Placebo/CTx bei Patienten mit fortgeschrittenem plattenepitheliale oder nicht-plattenepitheliale NSCLC.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, zweiteilige, globale, aktiv-kontrollierte, Phase III-Studie</p> <p>Der zulassungsrelevante Teil 2 der Studie ist doppelblind, das Zuteilungsverhältnis 2:1 (Cemiplimab/CTx:Placebo/CTx)</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Insgesamt wurden sieben Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 29. August 2017 erstellt (darunter zwei Amendments 2 und zwei Amendments 3), von denen die ersten beiden jedoch bereits vor Einschluss des ersten Patienten verabschiedet wurden. Die beiden Amendments 3 betrafen ausschließlich Teil 1 der Studie und bleiben daher an dieser Stelle unberücksichtigt. Entsprechend gab es zwei Amendments (4 und 5) nach Studienbeginn von Teil 2 mit relevanten Änderungen der Methodik:</p> <p><u>Amendment 4 (18. Januar 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung von Teil 2 der Studie zur Bewertung von OS und PFS unter Cemiplimab/CTx im Vergleich mit Placebo/CTx in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem plattenepitheliale oder nicht-plattenepitheliale NSCLC, unabhängig von der PD-L1-Expression • Ergänzung des PFS als co-primärer Endpunkt neben OS • Ergänzung der 2:1-Randomisierung (Cemiplimab/CTx:Placebo/CTx) • Klarstellung der mit Amendment 3 geänderten Anzahl der Chemotherapiezyklen von vier bis sechs auf vier • Ergänzung der Stratifizierung nach PD-L1-Expression (< 1 % versus 1 - 49 % versus ≥ 50 %) • Begrenzung der Aufnahme von Patienten mit plattenepithelialer Histologie auf 50 % |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Begrenzung der Aufnahme von Patienten mit einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen auf 70 % (davon maximal 30 % der Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 %) und Begrenzung der Aufnahme von Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen auf mindestens 30 % und höchstens 40 % • Ergänzung der doppelten Verblindung der Studie (Ausnahme ein unverblindeter Pharmazeut an jedem Zentrum) • Anpassung der Patientenzahl • Aufhebung des Teilnahmeverbots von Nie-Rauchern <p><u>Amendment 5 (16. April 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des PFS zum sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkt anstelle des co-primären Endpunktes • Ergänzung einer weiteren Zwischenanalyse nach Auftreten von 50 % der OS-Ereignisse, zusätzlich zur geplanten Zwischenanalyse nach 70 % der OS-Ereignisse • Klarstellung, dass aufgrund der zweiseitigen Testung bei den Zwischenanalysen die Überlegenheit oder Wirkungslosigkeit von Cemiplimab bei Überschreiten des statistischen Grenzwertes angenommen wird |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein- / Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren (≥ 20 Jahre für Japaner) • Patienten mit histologisch und zytologisch dokumentiertem plattenepithelialem oder nicht-plattenepithelialem NSCLC mit Stadium IIIB oder IIIC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder mit Stadium IV, die keine systemische Vortherapie des rezidivierenden oder metastasierten NSCLC erhalten haben. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie (nach Operation und/oder Strahlentherapie) erhielten und mehr als sechs Monate nach der Therapie ein Rezidiv oder ein metastasiertes NSCLC entwickelten, sind zur Studienteilnahme geeignet. • Verfügbarkeit einer archivierten oder in der Studie gewonnenen mit Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebeprobe. • Mindestens eine radiologisch messbare Läsion, erfasst mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), entsprechend den RECIST 1.1-Kriterien. Die Zielläsionen können in einer zuvor bestrahlten Region lokalisiert sein, sofern eine dokumentierte (radiologische) Krankheitsprogression an dieser Stelle vorliegt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 1 • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten • Angemessene Organ- und Knochenmarkfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämoglobin $\geq 10,0$ g/dl ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Thrombozytenzahl $\geq 100.000/mm^3$ ○ Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 30 ml/min/1,73m² ○ Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ x obere Normgrenze (Upper limit of normal, ULN) (bei Lebermetastasen ≤ 3 x ULN), mit Ausnahme von Patienten mit Diagnose eines klinisch bestätigten Gilbert-Syndroms ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3 x ULN (bei Lebermetastasen ≤ 5 x ULN) ○ Alkalische Phosphatase $\leq 2,5$ x ULN (bei Leber- oder Knochenmetastasen $\leq 5,0$ x ULN) ○ Kriterien für das Hy'sche Gesetz (ALT > 3 x ULN und Bilirubin > 2 x ULN) nicht erfüllt • Willens und in der Lage, Studienvisiten einzuhalten und studienbezogene Prozeduren zu befolgen • Unterzeichnung der Einwilligungserklärung • Fähigkeit, die studienbezogenen Fragebögen zu verstehen und auszufüllen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive und unbehandelte Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression. Patienten mit adäquat behandelten Metastasen des Zentralnervensystems (ZNS) sind für die Studienteilnahme geeignet, sofern sie mindestens zwei Wochen vor Aufnahme in die Studie den neurologischen Ausgangszustand erreichten (mit Ausnahme von im Zusammenhang mit der ZNS-Behandlung stehenden Zeichen oder Symptomen einer Resterkrankung). Die Behandlung mit immunsuppressiven Kortikosteroid-Dosen muss beendet sein. • Patienten, deren Tumore durch ein Zentrallabor bestätigt positiv auf EGFR-Mutationen, ALK-Translokationen und ROS1-Fusionen getestet wurden. • Enzephalitis, Meningitis oder unkontrollierte Krampfanfälle im Jahr vor Aufnahme in die Studie • Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung (z. B. idiopathische Lungenfibrose oder organisierende Pneumonie), einer aktiven, nicht-infektiösen Pneumonitis, die zur Unterstützung der Behandlung immunsuppressive Dosen von Glukokortikoiden erforderte, oder einer Pneumonitis innerhalb der letzten fünf Jahre. Eine Vorgeschichte einer Strahlenpneumonitis im Bestrahlungsfeld ist zulässig, sofern die Pneumonitis |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>innerhalb von ≥ 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie ausheilte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende oder kürzlich aufgetretene signifikante Autoimmunerkrankung, die eine Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva erforderte, was auf ein Risiko für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UE) hinweisen kann. Ausgenommen sind Vitiligo, abgeklungenes Asthma in der Kindheit, Resthypothyreose, die ausschließlich eine Hormonsubstitution erforderte, oder Psoriasis ohne systemischen Behandlungsbedarf. • Patienten mit Bedarf einer Kortikosteroidtherapie (> 10 mg Prednison/Tag oder Äquivalent) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung. Physiologische Ersatzdosen sind erlaubt, auch wenn sie 10 mg Prednison/Tag oder Äquivalent überschreiten, sofern sie nicht als Immunsuppressiva verabreicht werden. Inhalative oder topische Steroide sind erlaubt, sofern sie nicht der Behandlung einer Autoimmunerkrankung dienen. • Andere maligne Erkrankung, die fortschreitet oder einer Behandlung bedarf, mit Ausnahme von nicht-melanotischem Hautkrebs, der einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurde, eines Zervixkarzinoms in situ oder jedes anderen lokalisierten, behandelten Tumors, und wenn der Patient sich seit mindestens zwei Jahren vor Aufnahme in die Studie in kompletter Remission befindet und kein Bedarf an zusätzlicher Therapie während der Studiendauer erforderlich ist. • Aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV), unkontrollierte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), HBV oder HCV oder Diagnose einer Immunschwäche Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit kontrollierter HIV-Infektion (nicht nachweisbare Viruslast und CD4-Zellen über 350, spontan oder unter einem stabilen antiviralen Regime) sind zugelassen. ○ Patienten mit HBV (Hepatitis B-Oberflächen-Antigen positiv) mit kontrollierter Infektion (Serum-Hepatitis-B-Virus-DNA-PCR unterhalb der Nachweisgrenze UND Erhalt einer antiviralen Therapie gegen Hepatitis B) sind zugelassen. ○ HCV-Antikörper positive Patienten (HCV Ab +) mit kontrollierter Infektion (nicht nachweisbare HCV RNA mittels PCR entweder spontan oder als Reaktion auf eine erfolgreiche vorherige Anti-HCV-Therapie) sind zugelassen. • Aktive Infektion mit Bedarf einer systemischen Therapie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung • Vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor. Vorherige Behandlung mit Immunmodulatoren |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>oder Impfstoffen wie Anti-CTLA4-Antikörpern ist erlaubt, aber die letzte Dosis eines solchen Antikörpers sollte mindestens sechs Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation erfolgt sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsbedingte immunvermittelte UE durch Immunmodulatoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Anti-PD-1/PD-L1 monoklonale Antikörper, Anti-CTLA4 monoklonale Antikörper und Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitoren), die sich nicht mindestens drei Monate vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation rückbildeten. Patienten sind von der Behandlung mit Cemiplimab ausgeschlossen, wenn immunvermittelte UE im Zusammenhang mit einer vorherigen Behandlung mit Inhibitoren des PD-1/PD-L1-Signalwegs mit Schweregrad 3 oder 4 auftraten und/oder ein Therapieabbruch erforderlich war, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens. • Erhalt eines Prüfmedikaments oder Prüfprodukts innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparats (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist). • Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der geplanten ersten Verabreichung der Studienmedikation • Große Operation oder bedeutende traumatische Verletzung innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Dokumentierte allergische oder akute Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung mit der Gabe von Antikörpern allgemein oder Wirkstoffen die speziell in der Studie verwendet werden • Bekannte psychische Störungen oder Drogenmissbrauch, die die Teilnahme an der Studie und/oder die Anforderungen der Studie beeinträchtigen könnten, einschließlich aktuellem Konsum illegaler Drogen • Schwangere oder stillende Frauen • Sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht willens sind, vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie und bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Methode der Kontrazeption zu praktizieren. Hochwirksame Kontrazeptionsmethoden umfassen die Anwendung einer kombinierten (Östrogen und Gestagen enthaltenden) hormonellen Kontrazeption (oral, intravaginal, transdermal) oder einer hormonellen Kontrazeption ausschließlich mit Gestagen (oral, injizierbar, implantierbar), zusammen mit der Verhinderung des Eisprungs, die zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening eingeleitet wurde; Intrauterinpeessar; intrauterines Hormonfreisetzungssystem; bilaterale Tubenligatur; einen vasktomierten Partner und/oder sexuelle Abstinenz. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die aufgrund Anordnung der Justiz- oder Verwaltungsbehörden an eine Institution gebunden sind • Mitglieder des Studienteams und/oder deren enge Familienangehörige, sofern vom Sponsor nicht zuvor genehmigt • Aktive oder latente Tuberkulose • Empfänger einer Organtransplantation, einschließlich Stammzellentransplantation • Vorliegen von Kontraindikationskriterien der Vergleichspräparate |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Sponsor der Studie ist Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Teil 2 der Studie wird an 74 Zentren in 10 Ländern in Europa und Asien durchgeführt. |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Cemiplimab/CTx-Arm:</u></p> <p><u>Cemiplimab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 350 mg intravenös (i.v.) über 30 Minuten (\pm 10 Minuten) alle drei Wochen (q3w), Dauer bis zu 108 Wochen <p><u>Platinbasierte CTx:</u></p> <p>Vier Zyklen à 21 Tage mit i.v. Infusionen jeweils an Tag 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel 200 mg/m² plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von der Fläche unter der Kurve (<u>area under the curve</u>, AUC)) <li style="text-align: center;">oder • Paclitaxel 200 mg/m² plus Cisplatin 75 mg/m² <li style="text-align: center;">oder • Pemetrexed 500 mg/m² plus Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min (abhängig von AUC) <li style="text-align: center;">oder • Pemetrexed 500 mg/m² plus Cisplatin 75 mg/m² <p>Für Patienten, die ein CTx-Regime mit Pemetrexed erhielten, war eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie entsprechend den lokalen Fachinformationen und Praxisleitlinien im Anschluss an die vier Infusionszyklen verbindlich.</p> <p><u>Placebo/CTx-Arm:</u></p> <p><u>Placebo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionen i.v. über 30 Minuten (\pm 10 Minuten) q3w, Dauer bis zu 108 Wochen <p><u>Platinbasierte CTx:</u></p> <p>Wie vorstehend beschrieben.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der | <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfach-beobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2021 wurden zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten.</p> <p><u>Sekundäre Hauptzielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS nach Bewertung durch ein IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien <p>PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Tumorprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat. Es wurden folgende Zensierungsregeln angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag. ○ Patienten ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor oder zu Beginn der antineoplastischen Folgetherapie zensiert. ○ Patienten, die ihre Einwilligung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation widerriefen und für die demzufolge keine Tumorbewertung nach Baseline vorlag, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. ○ Patienten ohne verfügbare Tumorbewertung nach Randomisierung, die noch lebten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. <ul style="list-style-type: none"> • ORR nach Bewertung durch ein IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien <p>ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (<i>complete response</i>, CR) oder partiellen Ansprechen (<i>partial response</i>, PR) als bestem Gesamtansprechen. Patienten ohne Tumorbewertung zu Baseline oder mit unbekanntem oder fehlendem besten Ansprechen wurden als Non-Responder gezählt.</p> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR nach Bewertung durch ein IRC anhand der RECIST 1.1-Kriterien <p>DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem dokumentierten initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und dem der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (<i>progression of disease</i>, PD) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 14. Juni 2021 galten dieselben Zensierungsregeln wie für das PFS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS-Rate nach 12, 18 und 24 Monaten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • QoL, erfasst anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) Der EORTC QLQ-C30 wurde als generischer Fragebogen mit 30 Items zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt. Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Beurteilung von Lungenkrebsymptomen und Nebenwirkungen einer konventionellen Chemo- und Strahlentherapie. Beide Fragebögen wurden zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus während der ersten sechs Zyklen und anschließend am ersten Tag jedes dritten Zyklus erhoben. • Nebenwirkungen Zur Bewertung der Sicherheit der Behandlungen stand ein verblindetes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) zur Verfügung. Folgende sicherheitsrelevanten Zielkriterien wurden berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse (UE) ○ Schwerwiegende UE (SUE) ○ Tod ○ Abnormale Laborwerte ○ UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunvermittelte UE ≥ Grad 3 ▪ Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2 ▪ Allergische Reaktionen ≥ Grad 2 ▪ irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor Sicherheit und Verträglichkeit von Cemiplimab/CTx und Placebo/CTx wurden kontinuierlich im Studienverlauf erfasst. • Pharmakokinetik • Immunogenität |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Auf Empfehlung der Zulassungsbehörden Änderung des PFS vom co-primären zu einem sekundären Hauptendpunkt (gemäß Amendment 5 vom 16. April 2020). |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahl wurde auf etwa 450 randomisierte Patienten festgelegt. Der Sponsor geht von einem medianen OS von 12 Monaten für Patienten im Placebo/CTx-Arm und einer Hazard Ratio (HR) von 0,65 zwischen Cemiplimab/CTx und Placebo/CTx aus. Unter diesen Annahmen und Berücksichtigung der 2:1-Randomisierung sind 291 Todesfälle notwendig, um eine |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Power von etwa 93 % für den Nachweis eines statistisch signifikanten OS-Effekts auf dem zweiseitigen Alphaniveau von 0,05 zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erzielen.</p> <p>Ausgehend von einer Rekrutierungsphase von 14 Monaten (11 Patienten pro Monat in den ersten 4 Monaten, 26 Patienten pro Monat von Monat 5 bis 8 und 50 Patienten pro Monat danach), einer etwa 24-monatigen Nachbeobachtungsphase für OS nach Beendigung der Rekrutierung und einer Abbruchrate von 10 % pro Jahr, ist die Randomisierung von etwa 450 Patienten erforderlich, um 291 Todesfälle für die finale OS-Analyse zu erreichen.</p> <p>Des Weiteren geht der Sponsor von einem medianen PFS von 6 Monaten für Patienten im Placebo/CTx-Arm und einer HR von 0,6667 zwischen Cemiplimab/CTx und Placebo/CTx aus. Darauf basierend besitzt die Studie bei einer Auswertung von 288 oder mehr PFS-Ereignissen eine Power von mindestens 90 % zum Nachweis eines statistisch signifikanten PFS-Effekts auf dem zweiseitigen Alphaniveau von 0,05.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Für den primären Endpunkt OS waren zwei Zwischenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwischenanalyse 1 nach etwa 146 Todesfällen (ca. 50 % der gesamten OS-Ereignisse) • Zwischenanalyse 2 nach etwa 204 Todesfällen (ca. 70 % der gesamten OS-Ereignisse) – nach Empfehlung des Unabhängigen Datenüberwachungskomitees (<i>independent data monitoring committee</i>, IDMC) wurde auf Basis der Ergebnisse der Zwischenanalyse 2 diese als primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt und die Studie vorzeitig beendet |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (<i>interactive web response system</i> , IWRS). |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <p>Die Patienten, die die Studieneinschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 2:1 einem der beiden Studienarme (Cemiplimab/CTx oder Placebo/CTx) zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach Histologie (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel) und PD-L1-Expression (< 1 % versus 1 - 49 % versus ≥ 50 %) stratifiziert. Die Aufnahme von Patienten mit plattenepithelialer Histologie wurde auf 50 % begrenzt. Darüber hinaus wurde die Aufnahme von Patienten mit einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen auf 70 % begrenzt (davon maximal 30 % der Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 %). Mindestens 30 % und höchstens 40 % der Patienten mussten eine PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Behandlungsfolge für Cemiplimab oder Placebo war aufgrund der doppelten Verblindung weder für den Patienten noch für das mit der Studiendurchführung betraute Personal am Zentrum vorhersehbar. Patientennummer und zugehörige Studienmedikation wurden vom Prüfarzt über das IWRS beantragt. Die Wahl der platinbasierten CTx aus den Optionen für den CTx-Arm lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde für jeden Patienten vor der Randomisierung entschieden und dokumentiert. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Die Zuteilung der Patienten zu Cemiplimab oder Placebo erfolgte zentral über die vom IWRS übermittelte Behandlung. Die Kontaktierung des IWRS wurde vom Studienzentrum vorgenommen, nachdem der Patient die Einwilligungserklärung unterzeichnet, die zum Screening erforderlichen Untersuchungen erfolgreich abgeschlossen hatte und die Eignung vom Prüfarzt bestätigt worden war. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Sowohl die Patienten als auch das in die Studiendurchführung involvierte Personal waren bzgl. Verabreichung von Cemiplimab oder Placebo verblindet. Ein unverblindeter Pharmazeut am Studienzentrum nahm die Verblindung der beiden Präparate vor und stellte dem Prüfarzt die Studienmedikation für jeden Patienten entsprechend der Zuteilung zur Verfügung. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Cemiplimab und das zugehörige Placebo waren nicht unterscheidbar. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <ul style="list-style-type: none"> Die Time-to-event-Endpunkte (OS und PFS) wurden mittels stratifiziertem Log-Rank-Test berechnet. HR und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate ermittelt. Die mediane Überlebenszeit und die mediane Progressionsfreiheit wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers für die beiden Behandlungsarme berechnet und mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Die Analyse der ORR erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den IWRS-Stratifikationsfaktoren zur Randomisierung. ORR und exaktes 95 %-KI wurden mittels Clopper-Pearson-Methode für jeden Behandlungsarm berechnet. Die OS-Rate zu bestimmten Zeitpunkten (12, 18, 24 Monate) sowie die DOR (CR oder PR) und die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>zugehörigen 95 %-KI wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 herangezogen. Die Veränderungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst. Die global health status/QoL-Skala wurde anhand eines Modells mit gemischten Effekten verglichen, sofern angemessen. • Zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen PD-L1-Expression zu Baseline und klinischem Ansprechen, wurden der primäre Endpunkt und die sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte nach den Stratifizierungskategorien der PD-L1-Expression zu Baseline berechnet: < 1 %, 1 - 49 %, ≥ 50 %. Das klinische Ansprechen der Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % wurde darüber hinaus für die PD-L1-Kategorien ≥ 50 % bis ≤ 75 %, 75 % bis < 95 %, ≥ 95 % untersucht. • Die Verträglichkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik erfasst. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts OS und der sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte PFS und ORR wurden für folgende vorab definierte Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Abstammung (weiß, nicht-weiß) • Histologie (Plattenepithel, Nicht-Plattenepithel) • PD-L1-Expression (< 1 %, 1 - 49 %, ≥ 50 %) • ECOG-PS (0, 1) • Geografische Region (Europa, Asien) • Hirnmetastasen zu Baseline (ja, nein) • Tumorstadium zu Screening (lokal fortgeschritten, metastasiert) • Raucherstatus (aktive Raucher, Nichtraucher) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-226 im Anschluss an diese Tabelle. |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung | <p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=466</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab/CTx: N=312 • Placebo/CTx: N=154 <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=465</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab/CTx: N=312 |

| 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 | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo/CTx: N=153 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: N=466 <ul style="list-style-type: none"> • Cemiplimab/CTx: N=312 • Placebo/CTx: N=154 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Verlorene oder ausgeschlossene Patienten: N=342 (73,4 %) Cemiplimab/CTx: N=204 (65,4 %) <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N=14 (4,5 %) • Tod: N=24 (7,7 %) • Lost to follow-up: N=1 (0,3 %) • Non-Compliance: N=1 (0,3 %) • Patientenentscheidung: N=13 (4,2 %) • Prüfarztentscheidung: N=4 (1,3 %) • Krankheitsprogression: N=137 (43,9 %) • Teilnahmewiderruf: N=8 (2,6 %) • Andere: N=2 (0,6 %) Placebo/CTx: N=138 (89,6 %) <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: N=4 (2,6 %) • Tod: N=10 (6,5 %) • Lost to follow-up: N=3 (1,9 %) • Patientenentscheidung: N=17 (11,0 %) • Prüfarztentscheidung: N=1 (0,6 %) • Krankheitsprogression: N=100 (64,9 %) • Teilnahmewiderruf: N=3 (1,9 %) |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die erste Visite des ersten Patienten in Teil 2 der Studie erfolgte am 31. Mai 2019. Die geplante Studiendauer beträgt für die einzelnen Patienten etwa 33 Monate. Dazu zählen eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen, eine Behandlungsphase von 108 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von etwa 28 Wochen. Daran schließt sich ein Überlebens-Follow-up (möglicher Telefonkontakt) alle 3 Monate oder zum Zeitpunkt vorab geplanter Zwischen- und Finalanalysen bis Tod, Loss to follow-up oder Teilnahmewiderruf an. Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 14. Juni 2021. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie ist noch nicht beendet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|------------------------------|------------------|--------------------|
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

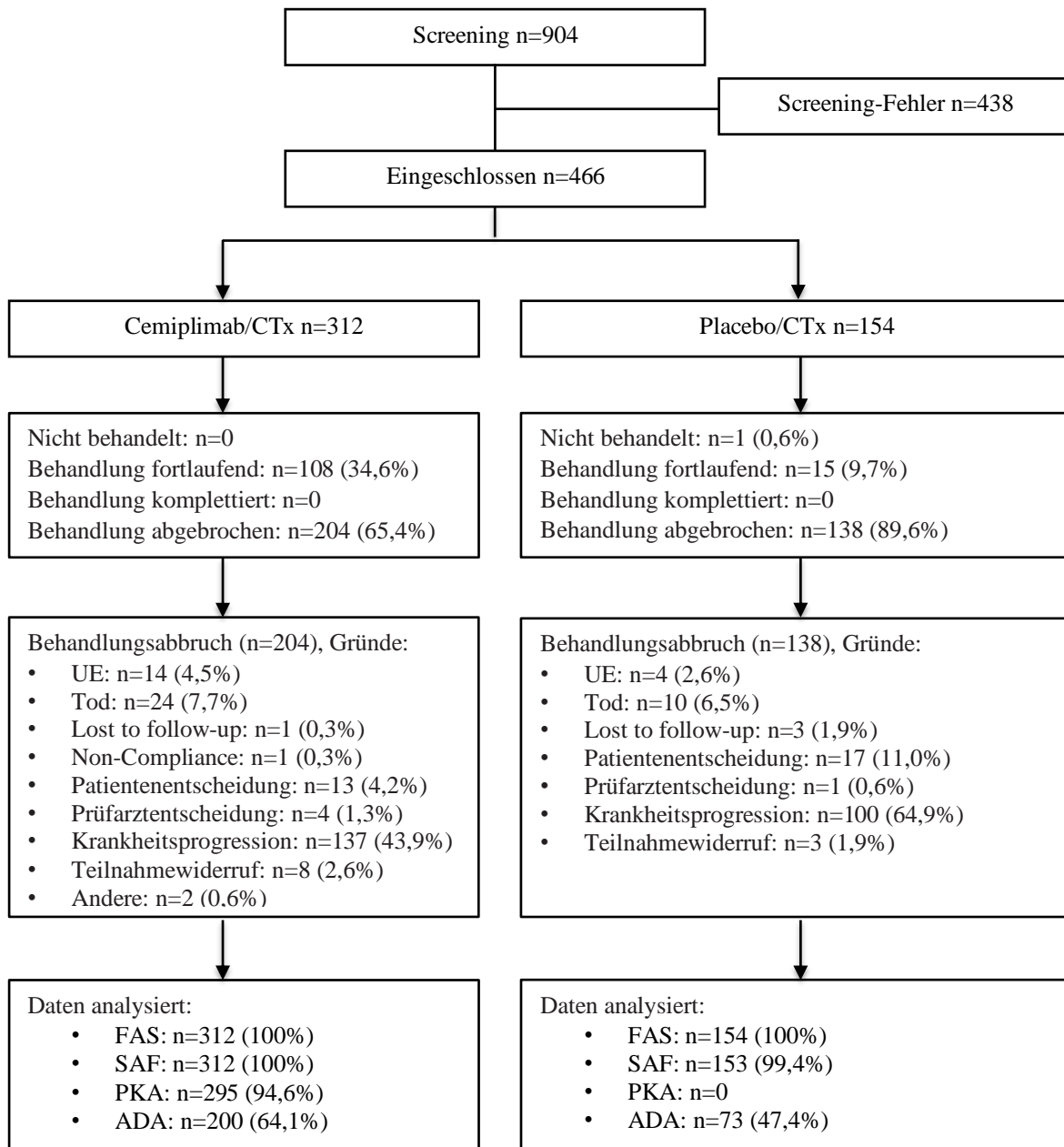


Abbildung 4-226: Flow Chart der Studie R2810-ONC-16113

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 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-16113, Teil 2

Studie: R2810-ONC-16113

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|--|--------|
| Clinical Study Report: R2810-ONC-16113, Teil 2 | E |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (IWRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (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:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines webbasierten Dialogsystems. Sowohl Patienten als auch behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren hinsichtlich Zuteilung der Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) verblindet. Es gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Endpunkts OS basieren auf den Daten des Full Analysis Sets (FAS), das alle randomisierten Patienten einschloss.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung des Endpunkts PFS durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee (IRC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Endpunkts PFS basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung durch ein verblindetes IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung des Endpunkts ORR durch ein verblindetes IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Endpunkts ORR basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts ORR.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung durch ein IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung des Endpunkts DOR durch ein verblindetes IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Endpunkts DOR basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts DOR.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DOR beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die endgültige Bewertung durch ein IRC auf Basis klar definierter, objektiver Kriterien (RECIST 1.1). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten einschloss. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DOR als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Die Patienten nahmen die Beurteilung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle Patienten aus dem FAS berücksichtigt. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 wird als niedrig eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vornahmen. Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Es wurden alle Patienten aus dem FAS berücksichtigt. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP vordefiniert waren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt Die Patienten nahmen die Beurteilung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vor.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden alle Patienten aus dem FAS berücksichtigt. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird als niedrig eingestuft, da die Patienten die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik ohne Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation (Cemiplimab oder Placebo) vornahmen. Es bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Es wurden alle Patienten aus dem FAS berücksichtigt. Patienten, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP vordefiniert waren. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der Sicherheit durch ein verblindetes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse des Endpunkts Nebenwirkungen (UE) basieren auf den Daten des Safety Analysis Set (SAF), das alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Nichtberücksichtigungsanteil lag unter 5 %. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Nebenwirkungen (UE).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen (UE) beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Designs ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der Sicherheit durch ein verblindetes IDMC. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des

SAF, das alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Nichtberücksichtigungsanteil lag unter 5 %. Das ITT-Prinzip wurde somit eingehalten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen (UE) als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 024 findet sich in den Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit den Vorgangsnummern 2017-02-15-D-274 und 2019-04-01-D-447.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 042 findet sich in den Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit den Vorgangsnummern 2017-02-15-D-447 und 2019-04-01-D-448.

Die Einschätzungen der Verzerrungspotenziale der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G finden sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie KEYNOTE 407 findet sich im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) des pharmazeutischen Unternehmers MSD GmbH mit der Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448.