

Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC)

Addendum zum Projekt A23-29 | A23-31
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment. The segments to the left are light grey, and the segments to the right are dark blue and light blue.

ADDENDUM

Projekt: A23-84

Version: 1.0

Stand: 15.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1634

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC) – Addendum zum Projekt A23-29 | A23-31

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.08.2023

Interne Projektnummer

A23-84

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Jona Lilienthal
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Durvalumab, Tremelimumab, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03164616, NCT02142738, NCT02220894, NCT03215706

Keywords

Durvalumab, Tremelimumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03164616, NCT02142738, NCT02220894, NCT03215706

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	8
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs und Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression \geq 50 %)	3
Tabelle 2: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression \geq 50 %)	10
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression \geq 50 %); Datenschnitt: 09.05.2016	10
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs mindestens 1 Wirkstoffkomponente (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression \geq 50 %) ...	11
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression \geq 50 %); Datenschnitt: 09.05.2016	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician's Choice (Behandlung nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.08.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-29 | A23-31 (Tremelimumab und Durvalumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung und Darstellung der folgenden vom pU vorgelegten Auswertungen für erwachsene Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen (Patientenpopulation der Fragestellung 1 der Nutzenbewertung; nachfolgend als Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bezeichnet):

- Nebenwirkungen (sofern verfügbar); im Speziellen die Ergebnisse (Effektschätzer) zu Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs] und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen [UEs]) aus dem vom pU vorgelegten indirekten Vergleich.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 1 der Dossierbewertung A23-29 | A23-31) wurde ein adjustierter indirekter Vergleich herangezogen, in dem Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkomparator einer platinbasierten Chemotherapie untersucht wurde.

Der indirekte Vergleich beinhaltet auf der Interventionsseite die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) POSEIDON [2-4] und auf der Vergleichsseite die beiden RCTs KEYNOTE-024 [5-7] und KEYNOTE-042 [8-10]. Eine ausführliche Beschreibung der 3 RCTs findet sich in der Dossierbewertung A23-29 | A23-31 [1].

Wie in der Dossierbewertung beschrieben lagen für die Studie KEYNOTE-042 keine Daten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vor (zur Begründung siehe Dossierbewertung A23-29 | A23-31 [1]). Da Daten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 nicht vorliegen, legt der pU in seinem Dossier indirekte Vergleiche vor, die auf der Vergleichsseite die Studie KEYNOTE-024 und eine nicht geeignete eingeschränkte Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 (Treatment of Physician's Choice[TPC]-Population, siehe Dossierbewertungen A19-30 und A19-31 [11,12]) beinhalten. Insgesamt liegen somit für die vorliegende Bewertung der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs auf beiden Kanten des indirekten Vergleichs jeweils nur Daten aus 1 Studie vollständig vor (Studie POSEIDON und Studie KEYNOTE-024). Der pU legt in seinem Dossier allerdings keine Ergebnisse zu indirekten Vergleichen, die nur diese beiden Studien beinhalten, vor [13,14].

Unabhängig vom Fehlen dieser Ergebnisse sind für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs die Anforderungen an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Dies ist darin begründet, dass für die Ergebnisse dieser Endpunkte in beiden Studien ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial vorliegt [1]. Für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial in den Studien jeweils durch unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen bzw. dem hohen Anteil an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Grund für das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist in beiden Studien die fehlende Verblindung (offenes Studiendesign) bei subjektiver Endpunkterhebung.

Nachfolgend werden in Tabelle 1 auftragsgemäß die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs nach eigener Berechnung dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs und Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich:
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab:
Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
SUEs					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON ^a	99	15,4 [7,2; n. b.] 47 (47,5)	93	18,3 [6,8; n. b.] 37 (39,8)	0,92 [0,59; 1,43]; 0,697 ^b
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	54,1 [27,1; n. b.] 68 (44,2)	150	65,4 [23,1; n. b.] 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994 ^c
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^d	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					0,92 [0,53; 1,61]; 0,770 ^f
Abbruch wegen UEs					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON ^{g, h}	99	n. e. [16,4; n. b.] 31 (31,3)	93	n. e. 16 (17,2)	1,31 [0,72; 2,50]; 0,385 ^b
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 14 (9,1)	150	n. e. 21 (14,0)	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144 ^c
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) ^d	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^e:					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab					2,18 [0,87; 5,46]; 0,095 ^f

Tabelle 1: Ergebnisse (SUEs und Abbruch wegen UEs) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	<p>a. Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (11.03.2022) identisch sind, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>b. HR, 95 %-KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>c. HR, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie; p-Wert aus Wald-Test</p> <p>d. Diese Analysen liegen nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie zugewiesen) und nicht plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Pemetrexed Therapie zugewiesen) vor und umfassen nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation.</p> <p>e. indirekter Vergleich nach Bucher [15]</p> <p>f. eigene Berechnung (Effekt, KI, p-Wert); aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials sind die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können nicht erfüllt</p> <p>g. Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (25.10.2021) sich nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>h. In Modul 4 A gibt es keine Information zur Operationalisierung, es ist aber gemäß Angaben aus den Studienunterlagen davon auszugehen, dass es sich um den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt.</p> <p>ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group - Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

2.1 Zusammenfassung

Durch das vorliegende Addendum ändern sich die Aussagen zum Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie aus der Dossierbewertung A23-29 | A23-31 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-29 | A23-31 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen ^c ; Erstlinientherapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) 	Zusatznutzen nicht belegt ^e

Tabelle 2: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen ^c ; Erstlinientherapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^f; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) 	Zusatznutzen nicht belegt ^e

Tabelle 2: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>e. In die Studien im indirekten Vergleich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.</p> <p>f. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [16]</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

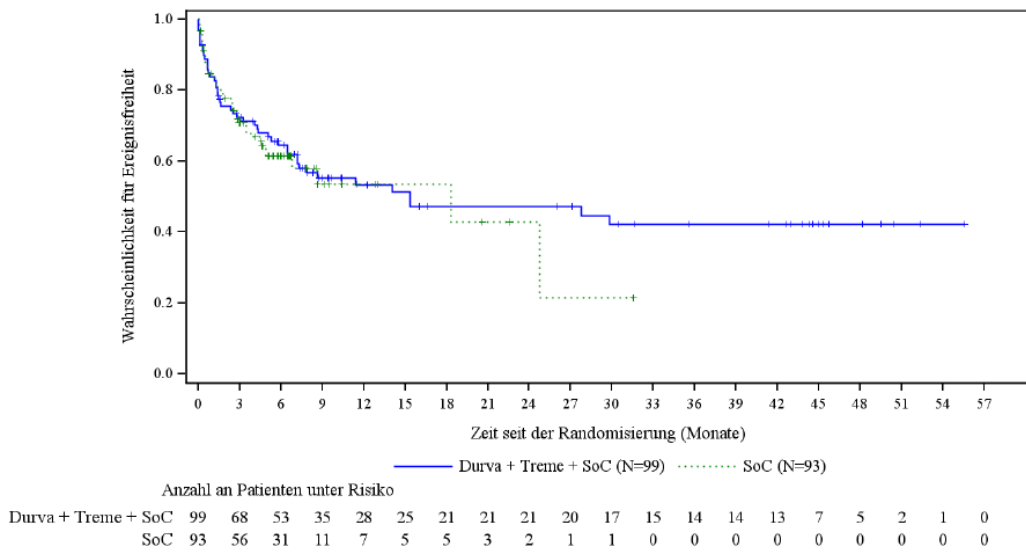
3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-29-und-a23-31_tremelimumab-und-durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON); study D419MC00004; clinical study report (data-cutoff: 12 March 2021, final analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
3. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON); study D419MC00004; clinical study report addendum (data-cutoff: 11 March 2022) [unveröffentlicht]. 2022.
4. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol* 2022; 41(6): 1213-1227. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00975>.
5. ClinicalTrials.gov. NCT02142738 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab Versus Platinum Based Chemotherapy in 1L Subjects With PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142738>.
6. EU-Clinical Trials Register. 2014-000323-25 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25>.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.

8. ClinicalTrials.gov. NCT02220894 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220894>.
9. EU-Clinical Trials Register. 2014-001473-14 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14>.
10. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819-1830. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-30 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-31 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#nutzenbewertung>.
13. AstraZeneca. Durvalumab (IMFINZI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/937/>.
14. AstraZeneca. Tremelimumab (Tremelimumab AstraZeneca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 20.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/942/#dossier>.
15. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven



Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (11.03.2022) identisch sind, werden die Kaplan-Meier-Kurven aus dem Dossier dargestellt.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

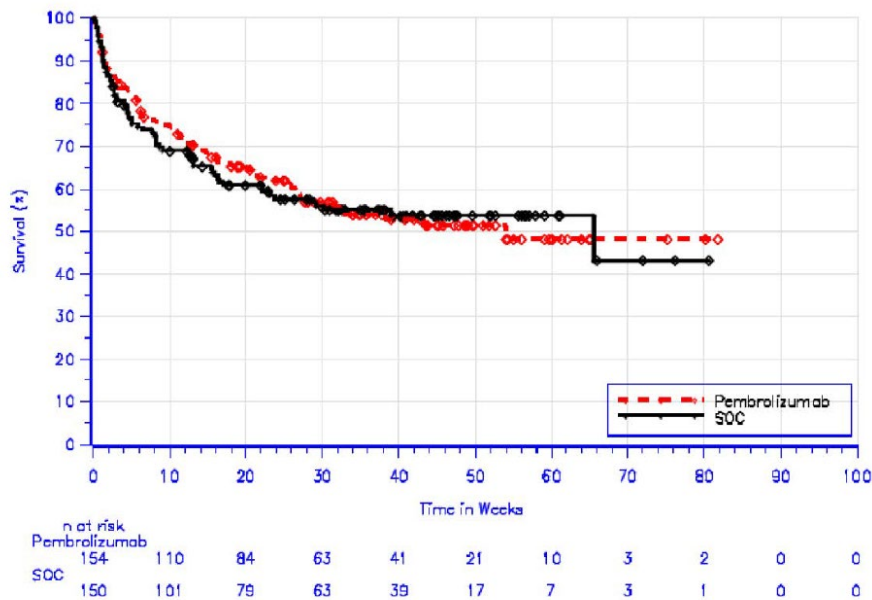
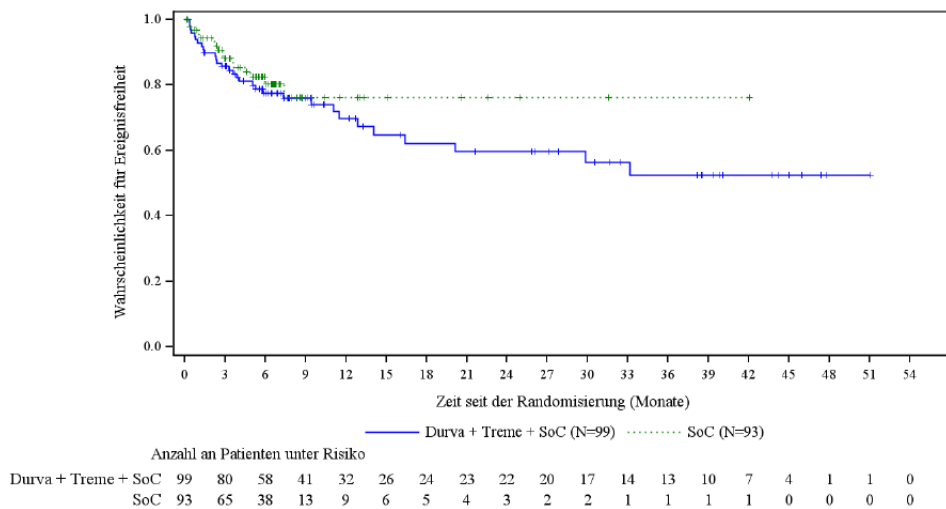


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$); Datenschnitt: 09.05.2016



Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (25.10.2021) sich nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Kaplan-Meier-Kurven aus dem Dossier dargestellt.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs mindestens 1 Wirkstoffkomponente (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

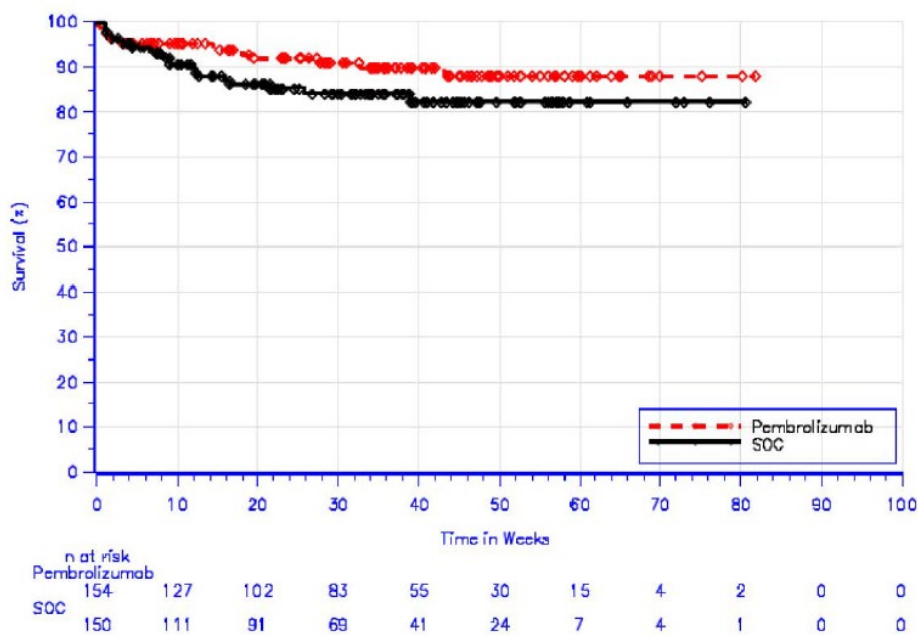


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$); Datenschnitt: 09.05.2016