

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4A

*Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC
mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion
und Platin-basierter Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	42
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	42
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	75

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	87
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	88
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	92
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	92
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	95
4.3.1.3.1.2.1	Krankheitsfreies Überleben - RCT.....	95
4.3.1.3.1.2.2	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT.....	101
4.3.1.3.1.2.3	Zeit bis zur ersten Folgeoperation – RCT	108
4.3.1.3.1.2.4	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	111
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	136
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	136
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	146
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT.....	146
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT 150	
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	162
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	165
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	171
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	183
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	200
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	201
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	201
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	201
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	201
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	202
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	202
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	204
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	204
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	205
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	205
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	206
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	208
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	208
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	209
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	210

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	211
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	211
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	212
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	217
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	217
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	217
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	217
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	218
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	218
4.6	Referenzliste.....	219
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	227
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	231
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	233
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	234
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	413
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	422
Anhang 4-G	: Weitere Ergebnisse	440

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	18
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 091	21
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	33
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten der Studie KEYNOTE 091	42
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	56
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse 1 für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091	59
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	63
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 091	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	92

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben	95
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-26: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 091	97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 2 (Tumorstadium) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod).....	101
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-33: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 091	105
Tabelle 4-34: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 091	105
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation	108
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	111
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	136

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	146
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	150
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	151
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	162
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	167
Tabelle 4-57: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	170
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	173
Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	173
Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 3).....	173
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 1).....	174

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 2).....	174
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 3).....	174
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 1).....	175
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 2).....	175
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation (Teil 1).....	175
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation (Teil 2).....	175
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)	176
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)	177
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 1).....	178
Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 2).....	178
Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	179
Tabelle 4-73: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 180	
Tabelle 4-74: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	181
Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	182
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	185

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	202
Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	202

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	203
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	205
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	206
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	209
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	217
Tabelle 4-103: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 091	414
Tabelle 4-104: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 091	423

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 091.....	94
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091	98
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091	100
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 091	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 091	104
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation der Studie KEYNOTE 091.....	110
Abbildung 9: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091.....	116
Abbildung 10: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	117
Abbildung 11: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091..	118
Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	119
Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	120
Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	121
Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	122
Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	123

Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	124
Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091.....	125
Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	126
Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	127
Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	128
Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	129
Abbildung 23: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091 ..	130
Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	131
Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	132
Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091	133
Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 091	134
Abbildung 28: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	140
Abbildung 29: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	141
Abbildung 30: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	142
Abbildung 31: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	143
Abbildung 32: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091	144

Abbildung 33: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie

KEYNOTE 091 145

Abbildung 34: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 091 421

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
ETOP	European Thoracic Oncology Platform
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Classification of Diseases 10th Revision (internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n. a.	Nicht anwendbar
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCT	U. S. National Clinical Trial
n. p.	Not performed (nicht durchgeführt)
n. s.	Nicht signifikant
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death – Ligand 1
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30

Abkürzung	Bedeutung
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastase)
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control (Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium IB ($T2a \geq 4$ cm), Stadium II oder Stadium IIIA (nach Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle [Union for International Cancer Control, UICC]/American Joint Committee on Cancer [AJCC]-Klassifikation 7) (1).

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten für die unter diesem Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 A des vorliegenden Dossiers). Der G-BA erläuterte im Beratungsgespräch weitergehend, dass der Einsatz von Placebo im Kontrollarm eine geeignete Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sein kann. Diesem Vorgehen wird im vorliegenden Nutzendossier gefolgt.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zVT erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten

durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 091 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie ^a	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA [®]) Monotherapie 200 mg i.v. alle drei Wochen oder 400 mg i.v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten ^b	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^c
<p>a: Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien IB, II oder IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7) bzw. IB, II, IIIA oder IIIB (nach UICC/AJCC-Klassifikation 8)</p> <p>b: Z. B. operationalisiert als die Gabe von Placebo</p> <p>c: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; i.v.: Intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle</p>		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichten und/oder Studienprotokollen. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Für RCT werden Analysen bezüglich der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten angegeben. Die Analysemethoden unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird unter Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben. Geeignete Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region sowie zusätzlich Subgruppen zu den medizinisch relevanten Merkmalen Tumorstadium und Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale sowie das post-hoc definierte Merkmal Art der adjuvanten Chemotherapie für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben und den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 091 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 091 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, dreifach-verblindete Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium IB (T2a \geq 4 cm), II oder IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7). Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patient:innen, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten als auch Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielt.

Die Studie KEYNOTE 091 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 24. Januar 2023 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 091

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo ^b			Pembrolizumab vs. Placebo ^b	
Mortalität								
		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit^{d,e}		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit^{d,e}	HR	p-Wert^{f,g}
	N^c	n (%)	[95 %-KI]	N^c	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]^f	
Gesamtüberleben	506	113 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	504	138 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,064
Morbidität								
		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit^{d,e}		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit^{d,e}	HR	p-Wert^{f,g}
	N^c	n (%)	[95 %-KI]	N^c	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]^f	
Krankheitsfreies Überleben	506	225 (44,5)	53,8 [46,2; 70,4]	504	262 (52,0)	40,5 [32,9; 47,4]	0,76 [0,64; 0,91]	0,003
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	506	125 (24,7)	Nicht erreicht [77,4; -]	504	180 (35,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,49; 0,77]	< 0,001
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	506	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	504	50 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,45; 1,06]	0,091
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
		Mittelwert zu Baseline	Mittlere Änderung zur Baseline		Mittelwert zu Baseline	Mittlere Änderung zur Baseline	MWD^j	SMWD
	N^h	(SD)ⁱ	(SE)^j	N^h	(SD)ⁱ	(SE)^j	[95 %-KI]	[95 %-KI]^k
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	472	30,0 (22,6)	-3,7 (1,1)	492	30,5 (22,1)	-5,0 (1,1)	1,21 [-0,69; 3,12]	-
Übelkeit und Erbrechen	472	6,0 (14,1)	-2,0 (0,5)	492	6,7 (14,8)	-2,7 (0,5)	0,68 [-0,25; 1,60]	-
Schmerzen	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	0,09 [-1,93; 2,10]	-
Dyspnoe	466	29,3 (26,6)	-5,0 (1,2)	490	32,0 (28,2)	-6,1 (1,2)	1,05 [-1,11; 3,21]	-
Schlaflosigkeit	471	19,5 (26,2)	-0,0 (1,2)	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	-0,29 [-2,48; 1,90]	-
Appetitverlust	469	10,7 (19,5)	-2,3 (1,0)	489	14,1 (23,1)	-4,5 (1,0)	2,23 [0,45; 4,00]	0,11 [0,02; 0,20]
Verstopfung	473	13,7 (24,3)	-2,6 (1,0)	492	12,0 (22,0)	-3,6 (1,0)	0,98 [-0,76; 2,72]	-
Diarrhö	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	1,25 [-0,25; 2,75]	-

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

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo ^b			Pembrolizumab vs. Placebo ^b	
	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	MWD ^j [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ^k
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	465	24,0 (19,0)	-1,5 (0,9)	484	24,9 (20,1)	-2,2 (0,9)	0,75 [-0,89; 2,39]	-
Husten	471	26,3 (23,9)	-3,6 (1,1)	488	26,9 (23,5)	-3,7 (1,1)	0,16 [-1,79; 2,11]	-
Hämoptoe	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	0,09 [-0,29; 0,47]	-
Mundschmerzen	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	488	5,1 (15,1)	-0,5 (0,7)	0,76 [-0,38; 1,90]	-
Dysphagie	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	0,21 [-0,80; 1,22]	-
Periphere Neuropathie	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	0,84 [-1,56; 3,25]	-
Alopezie	466	26,4 (33,0)	-19,9 (0,8)	484	26,5 (33,0)	-20,6 (0,8)	0,65 [-0,74; 2,05]	-
Schmerzen (Brust)	467	13,6 (20,9)	-2,9 (0,9)	485	13,8 (22,3)	-2,6 (0,9)	-0,21 [-1,85; 1,42]	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	1,04 [-0,88; 2,95]	-
Schmerzen (andere)	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	0,69 [-1,54; 2,92]	-
EQ-5D								
VAS	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	-0,82 [-2,41; 0,76]	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>								
	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	N ^h	Mittelwert zu Baseline (SD) ⁱ	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) ^j	MWD ^j [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] ^k
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	-1,57 [-3,25; 0,11]	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	0,22 [-1,27; 1,71]	-
Rollenfunktion	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	-1,66 [-3,80; 0,47]	-
Emotionale Funktion	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	-0,03 [-1,69; 1,63]	-
Kognitive Funktion	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	-0,14 [-1,65; 1,38]	-
Soziale Funktion	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	-2,07 [-4,14; -0,01]	-0,10 [-0,20; -0,00]

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo ^b		Pembrolizumab vs. Placebo ^b	
Nebenwirkungen						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
	N^l	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N^o	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]^m	p-Wertⁿ
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	496	127 (25,6)	499	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17]	< 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	496	170 (34,3)	499	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62]	0,003
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	496	103 (20,8)	499	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29]	< 0,001
<p>a: Datenschnitt: 24. Januar 2023</p> <p>b: zVT: Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als die Gabe von Placebo</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>e: Mediane Ereigniszeit in Monaten</p> <p>f: Für die Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation): Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>h: Anzahl der Patienten in der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie mit verfügbaren Daten</p> <p>i: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>j: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>k: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>l: Anzahl der Patient:innen: APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>m: 2 x 2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2 x 2 Kontingenztabelle, um den Faktor + 0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet</p> <p>n: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; n. a.: Nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (22,3 % vs. 27,4 %). Jedoch liegt kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]; $p = 0,064$) zwischen den Behandlungsarmen vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate betrug zu Monat 12 im Interventionsarm 95,6 % und im Kontrollarm 95,0% sowie zu Monat 24 im Interventionsarm 89,5 % und im Kontrollarm 87,6 %. Es zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Pembrolizumab für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit des krankheitsfreien Überlebens lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 53,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo erhielten, bei 40,5 Monaten.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 44,5 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 52,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Im Interventionsarm traten bei 14,6 % der Patient:innen Fernmetastasen auf, im Kontrollarm war dies bei 19,0 % der Patient:innen der Fall. Lokoregionäre Rezidive traten bei 10,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 14,3 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Bei 6,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und 7,9 % der Patient:innen im Kontrollarm lagen sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen vor. Bei den übrigen Ereignissen handelt es sich in erster Linie um Todesfälle und neue Malignitäten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,77]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,45; 1,06]; $p = 0,091$) zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (QLQ-C30) noch in den Symptomskalen des EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) oder in der visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den patientenrelevanten Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 1,68 [1,30; 2,17]; $p < 0,001$), Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,62]; $p = 0,003$) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,57 [2,41; 5,29]; $p < 0,001$), sämtlich zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 091 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sehr effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.

In diesem Anwendungsgebiet, in dem es bislang an effektiven Therapiemöglichkeiten fehlt, kann durch eine Behandlung mit Pembrolizumab von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie operationalisiert als die Gabe von Placebo) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten von Rezidiven und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten zudem signifikant weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der zVT. Somit ist es als positiv zu bewerten, dass die erhöhten Raten der unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht verschlechtern.

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten, zeigen sich bei den Nebenwirkungen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Die Ereignisse in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich deutlich in der Vermeidung von Rezidiven sowie der Vermeidung einer Folgetherapie zeigt, stehen höhere Raten bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese haben allerdings keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und entsprechen dem bereits bekannten und konsistenten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab.

In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits, und der gut behandelbaren und zumeist reversiblen Nebenwirkungen andererseits, konnte ein therapierelevanter Nutzen und Zusatznutzen von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet, bei gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität, gezeigt werden. Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium daher erstmals ein Therapieansatz in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.

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.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zVT bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium IB (T2a \geq 4 cm), Stadium II oder Stadium IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7) (1).

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns der Zulassungsstudie KEYNOTE 091 war die Tumor-Lymphknoten-Metastase (Tumor-Node-Metastasis, TNM)-Klassifikation in der 7. Edition nach UICC/AJCC für Lungenkrebs in Kraft. Aus Konsistenzgründen wurde diese Auflage während der gesamten Studiendauer bei der Bestimmung des Tumorstadiums für die Eignung der Patient:innen herangezogen. Sofern nicht explizit abweichend ausgewiesen, beziehen sich die Angaben des Tumorstadiums daher im vorliegenden Modul auf die UICC/AJCC-Klassifikation 7. Genauere Angaben hinsichtlich Unterschieden bzw.

Überschneidungen mit der aktuelleren 8. Edition der UICC/AJCC-Klassifikation finden sich in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1 des vorliegenden Dossiers.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. Für die Patient:innen besteht ein kurativer Therapieansatz.

Intervention

Für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse (i.v.) Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patient:innen sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-052 die zVT zur adjuvanten Behandlung des NSCLC fest. Die Beratungsanforderung basierte auf einem vom zugelassenen Anwendungsgebiet abweichenden Anwendungsgebiet. Das zur Beratung eingereichte Anwendungsgebiet schränkte im Vergleich zum final zugelassenen Anwendungsgebiet nicht auf Patient:innen mit vorheriger Platin-basierter adjuvanter Chemotherapie ein. Ausgehend von der jeweils definierten zVT leitete der G-BA für das zur Beratung eingereichte Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen ab:

Erwachsene, die für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind (Teilpopulation a):

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)

und

- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von

- Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin

und

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums“ (2)

Erwachsene nach vorheriger adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation b):

- „Beobachtendes Abwarten“ (2).

MSD Sharp & Dohme GmbH weist an dieser Stelle darauf hin, dass durch die endgültige Formulierung des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebiets sichergestellt ist, dass alle davon umfassten Patient:innen bereits eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Die durch den G-BA anhand der ursprünglichen Formulierung identifizierte Teilpopulation a) (Patient:innen, die für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, diese jedoch noch nicht erhalten haben), ist somit nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Eine ausführliche Begründung, Teilpopulation a) als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung einzustufen, findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers.

Der G-BA erläuterte im Rahmen der vorherigen Beratungsanforderung 2021-B-346 weitergehend, dass hinsichtlich der Operationalisierung der für die Teilpopulation b festgelegte zVT die Anwendung von Placebo in der Kontrollgruppe einer Studie im Rahmen eines beobachtenden Abwartens zum Zweck der Verblindung prinzipiell geeignet ist (3).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert als die Gabe von Placebo, als zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (4). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (5).

Studientypen

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

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.

Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante **Patientenpopulation** der erwachsenen Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien IB-III A (gemäß UICC/AJCC-Klassifikation 7).

Seit dem 1. Januar 2017 ist die Stadieneinteilung gemäß der TNM-Klassifikation in der 8. Edition der UICC/AJCC gültig (6). Es werden jedoch sowohl Studien mit der aktuell gültigen Stadienklassifikation als auch jene, mit der zuvor verfügbaren Klassifikation der 7. Edition berücksichtigt; u. a., um den zumeist langen Studiendauern Rechnung zu tragen.

Die **Prüfintervention** ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige i.v. Infusion angewendet werden muss (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2023-B-052 die **Vergleichsintervention** zur adjuvanten Behandlung des NSCLC fest. Die Beratungsanforderung basierte auf einem vom zugelassenen Anwendungsgebiet abweichenden Anwendungsgebiet. Das zur Beratung eingereichte Anwendungsgebiet schränkte im Vergleich zum zugelassenen Anwendungsgebiet nicht auf Patient:innen mit vorheriger Platin-basierter adjuvanter Chemotherapie ein. Ausgehend von der jeweils definierten zVT leitete der G-BA im zur Beratung eingereichten Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen ab:

Erwachsene, die für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind (Teilpopulation a):

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)

und

- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbinund
 - Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium) (2)

Erwachsene nach vorheriger adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind (Teilpopulation b):

- „Beobachtendes Abwarten“ (2)

Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 dargelegt, ist die durch den G-BA benannte Teilpopulation a aufgrund der endgültigen Formulierung des Anwendungsgebiets nicht mehr für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Der für die Teilpopulation b festgelegten zVT wird zugestimmt und „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert als die Gabe von Placebo, als Vergleichsintervention für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung gewählt.

Die Bewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten **Endpunkte** aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die **Studiendauer** bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr durchgeführt werden sollte (1).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde eine Suche nach dem **Studientyp** RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des **Publikationstyps** werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie ^a	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 200 mg i.v. alle drei Wochen oder 400 mg i.v. alle sechs Wochen als 30-minütige Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Beobachtendes Abwarten ^b	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studientyp	RCT	Nicht E5
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^c
<p>a: Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien IB, II oder IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7) bzw. IB, II, IIIA oder IIIB (nach UICC/AJCC-Klassifikation 8)</p> <p>b: Z. B. operationalisiert als die Gabe von Placebo</p> <p>c: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; i.v.: Intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

- EMBASE
- MEDLINE

- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (7). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

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

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

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

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

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

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP Search Portal

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

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.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial (EudraCT)-Nummer, die U. S. National Clinical Trial (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

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

Die identifizierten Bewertungsverfahren werden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

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.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (5) werden die Rücklaufquoten in folgendem zweistufigen Prozess bewertet.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

Im ersten Schritt werden die Studienteilnehmer:innen betrachtet, die vollständig aus den Analysen ausgeschlossen wurden. Dabei soll zum einen der Anteil der Studienteilnehmer:innen, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht größer als 30 % sein, zum anderen soll der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Studienteilnehmer:innen zwischen den Studienarmen nicht größer als 15 Prozentpunkte sein.

Follow-up Verluste

Im zweiten Schritt werden die Follow-Up-Verluste der Studienarme betrachtet. Relevante Aspekte können dabei die Anzahl, die Zeitpunkte und die Gründe der Follow-Up-Verluste, sowie der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich dieser Aspekte sein.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studie werden in Tabelle 4-17 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der untersuchten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (4). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll, „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (5).

Die folgende Tabelle 4-4 bietet eine Übersicht sämtlicher im Dossier berichteter Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist im Anschluss an die Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten der Studie KEYNOTE 091

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Krankheitsfreies Überleben</u> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Zeit bis zur ersten Folgeoperation</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 – EQ-5D VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Endpunktkategorien	Endpunkte
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und vom jeweiligen Lebensstandard abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (8). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (9). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch in der VerFO des G-BA und dem IQWiG-Methodenpapier als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (4, 5).

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet werden nach vollständiger chirurgischer Resektion des Tumors mit kurativer Intention mit einem weiteren kurativen Therapieansatz behandelt. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar (10).

Das Auftreten von Rezidiven kann in klinischen Studien als krankheitsfreies Überleben abgebildet werden. Der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist in der Studie KEYNOTE 091 definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Rezidive der Erkrankung können lokoregionär, entfernt (metastasierend), sekundär zum primären Tumor oder eine weitere Tumorerkrankung sein. Folglich handelt es sich bei dem Krankheitsfreien Überleben um einen

kombinierten Endpunkt, der sich aus den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

Das krankheitsfreie Überleben stellt für MSD einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der G-BA teilte diese Einschätzung im Beratungsgespräch vom 09. Dezember 2020 (10). Das Krankheitsfreie Überleben, bewertet durch die Prüfer:innen, ist primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 091 und wird auch für die Nutzenbewertung als Hauptanalyse herangezogen. In der dreifach-verblindeten Studie KEYNOTE 091 waren Patient:innen, Prüfer:innen sowie auch Datenauswertende verblindet. Da den Prüfer:innen nicht bekannt war, welche Studienmedikation der jeweiligen Patientin oder dem jeweiligen Patienten verabreicht wurde, kann eine mögliche Verzerrung der Bewertung durch die Prüfer:innen diesbezüglich ausgeschlossen werden. Zudem spiegelt die Bewertung durch die Prüfer:innen den realen Versorgungskontext wider.

Oberstes Ziel der adjuvanten Behandlung früher NSCLC-Stadien ist es, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden oder hinauszuzögern, um so unter Erhalt einer hohen Lebensqualität die Überlebensprognose deutlich zu verbessern (11). Daher ist das Auftreten jedes Rezidivs als schwerwiegend zu betrachten, denn es bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Die Erkrankung NSCLC und die ständige Bedrohung der Hoffnung auf Heilung durch das mögliche Auftreten von Rezidiven stellen eine enorme psychische Belastung für die Patient:innen dar. In der Regel haben onkologische Patient:innen große Ängste im Hinblick auf einen Progress, Metastasen oder ein Rezidiv. Diese sogenannte Progredienzangst nimmt einen hohen Stellenwert ein, gerade bei Patient:innen, die sich durch die operative Entfernung des Primärtumors eigentlich in Remission befinden und hoffen, die Erkrankung überstanden zu haben. Zudem führt das Auftreten eines Rezidivs unmittelbar zu einer neuen Therapieentscheidung, durch die auf die Patient:innen weitere umfangreiche, belastende therapeutische Interventionen zukommen (12).

Bei lokoregionären Rezidiven ist mit einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit einhergehenden, deutlichen Verschlechterung der Überlebensprognose zu rechnen. Eine Heilung ist hier in der Regel nicht mehr erreichbar (13, 14). Das Auftreten von Rezidiven in Form von Fernmetastasen – nach Resektion des Primärtumors und der Hoffnung der Patient:innen, nun eigentlich geheilt zu sein – ist für die Patient:innen jedoch die am stärksten belastende Form des Rezidivs. Es handelt sich hierbei um einen Befund, der den irreversiblen Übergang einer kurativen Therapieintention in eine palliative Behandlungssituation bedeutet und mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einhergeht. Patient:innen mit Fernmetastasen werden in das Stadium IV eingeteilt. Im Stadium IV beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Lungenkrebs-Patient:innen (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision [International Classification of Diseases 10th Revision, ICD-10 C33-C34]) bei Frauen nur noch 7 % und bei Männern 4 % (15). Die palliative Behandlung hat vor allem das Ziel, die Beschwerden zu lindern und die Lebenszeit zu verlängern. Während die frühen Phasen des NSCLC in der Regel noch asymptomatisch bleiben, sind Symptome wie Thoraxschmerzen,

Dyspnoe, Husten mit teils blutigem Auswurf, sowie Knochen- oder Kopfschmerzen, regelhaft lokal tumorbedingt bzw. metastasenbedingt (6).

Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (verzögertes Auftreten von Rezidiven), und weniger die Verminderung der Rezidivrate, unter der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab für Patient:innen mit NSCLC als klinisch relevant anzusehen. Daher wird das krankheitsfreie Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung als Time-To-Event (TTE)-Analyse ausgewertet. So ist im Versorgungsalltag für die Patient:innen nicht nur die Frage von großer Bedeutung, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, zu dem das Rezidiv auftritt. Mit dem Zeitpunkt der Rezidivdiagnose müssen die Patient:innen häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen. Demnach ist das Ziel einer adjuvanten Behandlung, Rezidive komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verlängern. Das Auftreten von Rezidiven in adjuvanten Therapiesituationen spiegelt daher den Misserfolg der kurativen Behandlungsintention wider. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (Brustkrebs, adjuvante Behandlung) wurde dies sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) als auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt (16). Auch der G-BA sowie das IQWiG berücksichtigen die Zeitpunkte der Rezidivereignisse und schließen in mehreren Verfahren – darunter auch das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (NSCLC, Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor [Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR]-Mutationen, adjuvante Therapie) und Atezolizumab (NSCLC, PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen, EGFR/Anaplastische Lymphom-Kinase [ALK]-negativ, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) – den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung ein (17-21). Ferner sieht auch die EMA die Vermeidung von Rezidiven als klinisch bedeutsamen Vorteil für Patient:innen an und empfiehlt das Krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für Studien in kurativen Behandlungssituationen (9).

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Besonders im adjuvanten Setting bedeutet eine Folgetherapie oftmals den Übergang von einer kurativen in eine palliative Therapiesituation, vor allem, wenn Fernmetastasen auftreten. Dies geht mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für die Patient:innen einher. Im Rahmen der Folgetherapie kann es zu einer Reihe von belastenden Nebenwirkungen kommen, daher bedeutet das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. Folgeoperationen werden in einer separaten Analyse berücksichtigt. Neben der primären Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod dargestellt.

Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein weiteres unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der adjuvanten Therapie. Die Notwendigkeit einer Folgeoperation ist meist durch das Auftreten eines lokalen Rezidivs bedingt. Operative Eingriffe sind immer risikobehaftet und im Falle von Bi-/Lobektomien wurde an zertifizierten Thoraxzentren eine Komplikationsrate von 0,80 % bis 24,10 % nach chirurgischer Resektion beobachtet (22). Ein wiederholtes Operieren an der Lunge erhöht zudem das Risiko für eine bleibende Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Eine Folgeoperation, bedingt durch ein Rezidiv, bedeutet eine enorme psychische Belastung für die Patient:innen und ist mit einem hohen Komplikationsrisiko verbunden.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (23).

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet gelten nach vollständiger chirurgischer Resektion des Tumors als krankheitsfrei (10) und somit ist grundsätzlich auch von keiner Symptomatik des NSCLC auszugehen. In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes spiegeln sich somit primär die Auswirkungen des Nebenwirkungsprofils des verabreichten Wirkstoffs sowie ggf. operationsbedingte Begleiterkrankungen wider. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation, während der adjuvanten Behandlung des NSCLC, ein möglicher Erhalt der Symptombefreiheit beim Vergleich eines Wirkstoffs gegenüber Placebo als großer Erfolg anzusehen und als besonders positiv zu werten.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (24), EORTC QLQ-LC13 (25) und die EQ-5D VAS (26).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Verlässlichkeit für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (24, 27-29). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die ebenfalls enthaltene Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und vom jeweiligen Lebensstandard abhängt und dadurch die

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (8). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)

Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (30). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (30, 31). Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (32). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (32). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom für Patient:innen mit Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (31, 33-35).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (36). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (37). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (38). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (37).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von der Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (39). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen.

Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (39). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (12, 40).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung zu einer nicht ausreichenden Belüftung der Lunge. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (41). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und die zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (42). Schätzungen zufolge leiden 30 bis 60 % der Krebspatient:innen in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und während des Verlaufs der Erkrankung unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (43, 44).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (45). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (46, 47). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt (47).

EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 wird zur Erhebung der spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs angewendet (25). Der spezifische Fragebogen ist in Verbindung mit dem generischen EORTC QLQ-C30 ein geeignetes Instrument, um valide und zuverlässige Aussagen über den Zustand der Patient:innen treffen zu können (48). Er umfasst 13 Fragen, von denen drei zu der Multi-Item-Skala Dyspnoe zusammengefasst werden und neun Einzelfragen zur Beurteilung der

Symptome Schmerzen, Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 und deren Patientenrelevanz näher erläutert.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dyspnoe

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit (41). Patient:innen mit Lungenkrebs sind besonders häufig von einer Dyspnoe betroffen. Demnach werden bis zu 70 % der Patient:innen mit fortgeschrittenem Lungenkrebs im Laufe ihrer Erkrankung eine Dyspnoe erfahren (49). Dyspnoe ist ein subjektiv wahrgenommenes Gefühl, das einhergeht mit einer anstrengenden, erstickenden, schweren Atmung, der Unfähigkeit genug Luft einzuatmen und bei Patient:innen ein starkes Engegefühl in der Brust hervorruft. Der mögliche Erstickungstod ist sowohl für Patient:innen als auch für Betreuungspersonen ein beängstigendes und beklemmendes Gefühl (50). Diese Angst vor dem Erstickten ist besonders bei Patient:innen mit Lungenkrebs ausgeprägt und allein die Angst kann zu einem stärkeren Empfinden von Luftnot führen (49). Dyspnoe hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen und kann eine Beeinträchtigung alltäglicher Routinen, wie Schlafen, Arbeiten, Sport und Intimität nach sich ziehen. Dies kann zu vielfältigen psychischen Konsequenzen wie Schuldgefühlen oder Depressionen führen, welche wiederum Auswirkungen auf das soziale Leben der Patient:innen haben (50).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskalen Husten, Hämoptoe

Ein plötzlich auftretender, hartnäckiger oder schlimmer werdender chronischer Husten ist das häufigste Einzelsymptom von Lungenkrebs. Der anhaltende Husten kostet den ohnehin geschwächten Körper der/des Betroffenen viel Kraft und verstärkt das Gefühl, unzureichend Luft zu bekommen (51). Durch die Krebsbehandlung und den starken Husten können fragile Blutgefäße im Tumor platzen, sodass sich bei 20 % aller Lungenkrebspatient:innen ein Husten mit blutigem Auswurf (Hämoptysen) entwickelt. Das Abhusten großer Mengen Blut oder das Auftreten von reinem Bluthusten (Hämoptoe) kann für die Patient:innen akut lebensbedrohlich werden, da frisches Blut oder getrocknete Blutklumpen die Atemwege versperren können. Bei einer massiven Hämoptoe mit einem Verlust von mindestens 200 ml Blut je 24 Stunden, liegt die Letalität bei etwa 40 % (52).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Mundschmerzen

Eine Bestrahlung der Lunge kann zeitweise die Neubildung roter und weißer Blutzellen einschränken, was für Patient:innen ein erhöhtes Risiko für systemische Infektionen bedeutet. Vereinzelt kann daraus eine orale Mukositis (Mundschleimhautentzündung) oder ein Pilzbefall in der Mundhöhle resultieren, was für die Betroffenen mit großen Schmerzen einhergeht (53). Oftmals treten Entzündungen im Mundraum auch 1-2 Wochen nach Beginn einer

Chemotherapie auf. Die daraus entstehenden Wunden in der Mundhöhle fühlen sich für Betroffene wie kleine Schnitte oder Geschwüre an, die leicht bluten können und Eingangspforten für Krankheitserreger sind. Mundschmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen und führen häufig zu Dehydrierung, schlechtem Essverhalten und Gewichtsverlust (54).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dysphagie

Dysphagie bedeutet, dass Betroffene mehr Zeit und Anstrengung aufwenden müssen, um Essen und Trinken vom Mund in den Magen zu befördern. Schluckbeschwerden werden von den Betroffenen auch mit großen Schmerzen assoziiert und treten meist dann auf, wenn es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommt (55, 56). Die Mehrheit der Lungenkrebspatient:innen, die eine Dysphagie entwickelt haben, wurde zuvor mit einer Chemo- oder hochdosierten Strahlentherapie behandelt. Das Risiko für Infektionen, Hospitalisierungen oder Behandlungsabbrüche steigt indes für die Betroffenen (57) und hat somit Auswirkungen auf die Lebensqualität und -erwartung.

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Periphere Neuropathie

Typische Merkmale für Neuropathien sind Gefühlsstörungen, beginnend in den Fußsohlen und Fingerspitzen, bis hin zu den Knöcheln und Handgelenken. Die Symptome äußern sich bei den Betroffenen recht unterschiedlich: während einige Patient:innen überempfindlich auf Berührungen und Reize reagieren, empfinden andere in Händen und Füßen ein taubes, pelziges oder unangenehm kribbelndes Gefühl. Auch unwillkürliches Muskelzucken oder Muskelkrämpfe können mögliche Symptome sein (36, 58, 59). Ausgelöst werden Neuropathien durch Chemotherapien, über Infiltration der Nerven oder Spinalwurzeln durch den Tumor oder aufgrund metabolischer Defizite und Mangelernährung (60). Eine periphere Neuropathie ist die häufigste Form neurologischer Begleitsymptome (Paraneoplasien) beim Lungenkarzinom und häufige Ursache für Einschränkungen im Alltag aufgrund von sensorischen oder motorischen Ausfallerscheinungen (61). Durch die Taubheit in den Händen fallen feinmotorische Aktivitäten schwer. Taubheit in den Füßen kann dazu führen, dass die Betroffenen häufiger das Gleichgewicht verlieren und stürzen. Da oberflächliche Verletzungen aufgrund der Taubheit oft unentdeckt bleiben, steigt das Risiko für Wundinfektionen (59). Eine Polyneuropathie kann über Monate und teilweise auch länger andauern (53).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Alopezie

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzeln kann bei Betroffenen zu einer teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (62). Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Ausfall betroffen sein. Eine prospektive Studie ergab, dass knapp 84 % der Lungenkrebspatient:innen an einer medikamentösen und toxischen Alopezie leiden (63). Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (62, 64, 65). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung nun auch äußerlich an (66).

EORTC QLQ-LC13: Symptomskalen Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere Körperteile)

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von der Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (40). Je nach Lage und Größe des Lungentumors, wird die Intensität und Lokalisation des Schmerzes von Patient:innen unterschiedlich wahrgenommen. Bei peripher gelegenen Bronchialkarzinomen kommt es für gewöhnlich zu einer Pleurareizung, die sich als Pleuraerguss und starker Schmerz in der Brustwand äußert. Befindet sich der Tumor in der Lungenspitze, kann es zu einer Infiltration der Armnerven kommen. Starke Arm- oder Schulterschmerzen sowie eine Lähmung des Armes können mögliche Symptome sein (67). Im Verlauf der Erkrankung leiden ca. 75 % aller Lungenkrebspatient:innen an tumorassoziierten Schmerzen und knapp die Hälfte der Betroffenen ist auf die tägliche Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen (68). Körperliche Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patient:innen erheblich und begünstigen zusätzlich psychische Erkrankungen (40).

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (69, 70). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens, stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating of their overall current health-related quality of life“ dar (69). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (23).

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet gelten nach vollständiger chirurgischer Resektion des Tumors als krankheitsfrei (10) und somit ist grundsätzlich auch von keiner Symptomatik des NSCLC auszugehen. In der patientenberichteten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegeln sich somit primär die Auswirkungen des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie auf das Wohlbefinden der Patient:innen sowie gegebenenfalls operationsbedingte Begleiterkrankungen als auch die psychische

Belastung durch die Grunderkrankung wider, insbesondere die Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation, während der adjuvanten Behandlung des NSCLC, ein möglicher Erhalt der Lebensqualität beim Vergleich eines Wirkstoffs gegenüber Placebo als großer Erfolg anzusehen und als besonders positiv zu werten. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (24).

Im Folgenden wird der globale Gesundheitsstatus und die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, sowie deren Bedeutung für Patient:innen und ihre Lebensqualität näher erläutert.

Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Der Globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität wider. Die Subskala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im globalen Gesundheitsstatus widerspiegeln.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und deren Patientenrelevanz näher erläutert:

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Erschöpfung, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (71).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (72). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (12).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatient:innen, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale

Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (73). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine starke psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (74), die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (12).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (75). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs beeinflusst werden, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (12, 76). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (77). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität stark beeinträchtigt (78).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (12). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfasst unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [PT])

Für unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest, AEOSI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**Auswertungspopulationen*****Intention-To-Treat (ITT)***

Die ITT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wird für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.

Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als die Gesamtheit aller randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorliegt. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen demjenigen Studienarm zugeordnet wurden, in welchen sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (24. Januar 2023). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 091 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-15.

Auswertungsmethoden

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethoden unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine

Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenkategorien ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

TTE-Analysen

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowie Zeit bis zu ersten Folgeoperation werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 1 % vs. TPS 1-49 % vs. TPS ≥ 50 %) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien) sowie Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen). Die Variablen werden als Kovariablen in das Modell mit aufgenommen.

Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Die Endpunktkategorie Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) wird mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (CMH) ausgewertet. Für die Gesamtraten der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) und Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT), welche die unter Tabelle 4-5 genannten Inzidenzkriterien erfüllen, werden adäquate Effektschätzer (RR) mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die modifizierten Wald-Konfidenzintervalle werden für den Fall angegeben, dass keine Patient:innen in einem der Studienarme ein Ereignis hatten. Für diese Fälle wird ein Korrekturfaktor (+ 0,5) auf die Inzidenzzahlen der Patient:innen in beiden Studienarmen angewendet. Zur Bewertung des Unterschieds zwischen den Studienarmen wird ein zweiseitiger p-Wert auf der Grundlage des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests angegeben. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.

Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Endpunkte	Darstellung der SOC bzw. PT im Dossier (Kriterium)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) <i>und</i> Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	Ereignisse bei > 0 % der Patient:innen in einem Studienarm werden deskriptiv dargestellt
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse	

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (79) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (80) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

Longitudinale Endpunkte

Alle patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) werden mittels gemischter Modelle (Mixed-Effect Model Repeated Measure, MMRM) mit festen und zufälligen Effekten berechnet. Hierbei gehen die Daten jeder Visite der Patient:innen über den gesamten Beobachtungszeitraum in die Berechnungen mit ein. Die Auswertung mittels MMRM ermöglicht damit eine höhere Präzision der Parameterschätzungen.

Die Berechnung der MMRM erfolgt sowohl unter Verwendung fester als auch zufälliger Effekte. Als Kovariablen werden die Behandlung, die Randomisierungsfaktoren (Tumorstadium [IB vs. II vs. IIIA], PD-L1-Status [$< 1\%$ vs. $1-49\%$ vs. $\geq 50\%$], Region [Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien]), zusätzliche Faktoren bei Studienbeginn (Histologie [plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial] und Raucherstatus [Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen]), der Erhebungszeitpunkt sowie der Ausgangswert als feste Effekte in das Modell eingeschlossen. Zudem wird der Erhebungszeitpunkt als zufälliger Effekt in dem Modell berücksichtigt. Im Fall von Konvergenzproblemen wird der letzte Zeitpunkt sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen, bis eine Konvergenz erreicht wird. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Baseline sowie

Patient:innen, für die nicht mindestens eine Erhebung nach Baseline vorliegt, werden aus der Modellberechnung ausgeschlossen. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline (least square means) dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive dem zugehörigen 95 %-KI angegeben. Bei signifikanten Effekten zwischen den Interventionen ($p < 0,05$) wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMWD) auf Grundlage des MMRM-Modells in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante MWD mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (5).

Eine grafische Darstellung der Entwicklung der Therapieeffekte im Studienverlauf erfolgt anhand der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen. Diese werden durch die Anwendung eines Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance, ANCOVA)-Modells für Messwiederholungen bestimmt. Die grafische Darstellung umfasst die Mittelwerte inkl. des zugehörigen Standardfehlers für jeden Zeitpunkt.

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.

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.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

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.

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.

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.

Bei den Analysen des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091 werden zur Überprüfung der Robustheit zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zunächst wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die sich gegenüber der Hauptanalyse im Zensierungsmechanismus unterscheidet (siehe Tabelle 4-6).

Ferner erfolgt eine zweite Sensitivitätsanalyse im Hinblick auf das Tumorstadium. Während die Hauptanalyse den Stratifizierungsfaktor basierend auf pathologischen Berichten und zusätzlichen in der Datenbank gesammelten Informationen berücksichtigt, werden in dieser zweiten Sensitivitätsanalyse ausschließlich Angaben zum Tumorstadium, erfasst zu Baseline, als Kovariable im Cox-Modell zugrunde gelegt.

Die Ergebnisse der beiden Sensitivitätsanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 berichtet.

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse 1 für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091

	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung)
<i>Situation – Zensierungsmechanismus</i>		
Kein Rezidiv und kein Tod; Keine neue gegen den Tumor gerichtete Therapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung
Kein Rezidiv und kein Tod; neue gegen den Tumor gerichtete Therapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 fehlender Krankheitsbewertung und vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Ereignis zum früheren Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Ereignis zum früheren Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes
Rezidiv oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Ereignis zum früheren Zeitpunkt des dokumentierten Rezidivs oder Todes	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den ≥ 2 fehlenden Krankheitsbewertungen und einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls 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.

Das Vorgehen bei der Betrachtung von Subgruppen gliedert sich in zwei Schritte:

1. Im ersten Schritt wird ermittelt, welche Endpunkte und zugehörigen Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Betrachtung von Subgruppenanalysen herangezogen werden.

2. Der zweite Schritt befasst sich mit der Durchführung von Subgruppenanalysen und dem methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen.

Schritt 1: Auswahl von Endpunkten (inkl. SOC und PT) und zugehörigen Subgruppenmerkmalen

Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfo des G-BA Subgruppen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale sowie ein zusätzliches post-hoc definiertes Subgruppenmerkmal für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben auf mögliche Effektmodifikationen untersucht. Darüber hinaus werden für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusätzlich die präspezifizierten Subgruppen berichtet, die aus medizinischer Perspektive wichtige Indikatoren für die Erkrankung sind.

SOC und PT werden für die Subgruppenanalyse in Betracht gezogen, falls diese zum einen die unten angegebenen Inzidenzgrenzen überschreiten und zum anderen ein signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC bzw. PT bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt:
(Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm)
ODER
(Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen
in einem Studienarm)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5):
(Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm)
ODER
(Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen
in einem Studienarm)

Für die daraus resultierenden SOC und PT werden Subgruppenmerkmale analog zu der zuvor aufgeführten Systematik für die Endpunktkategorien dargestellt. Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Endpunkts ausschließlich deskriptiv dargestellt werden.

Schritt 2: Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen

vorliegt (5). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

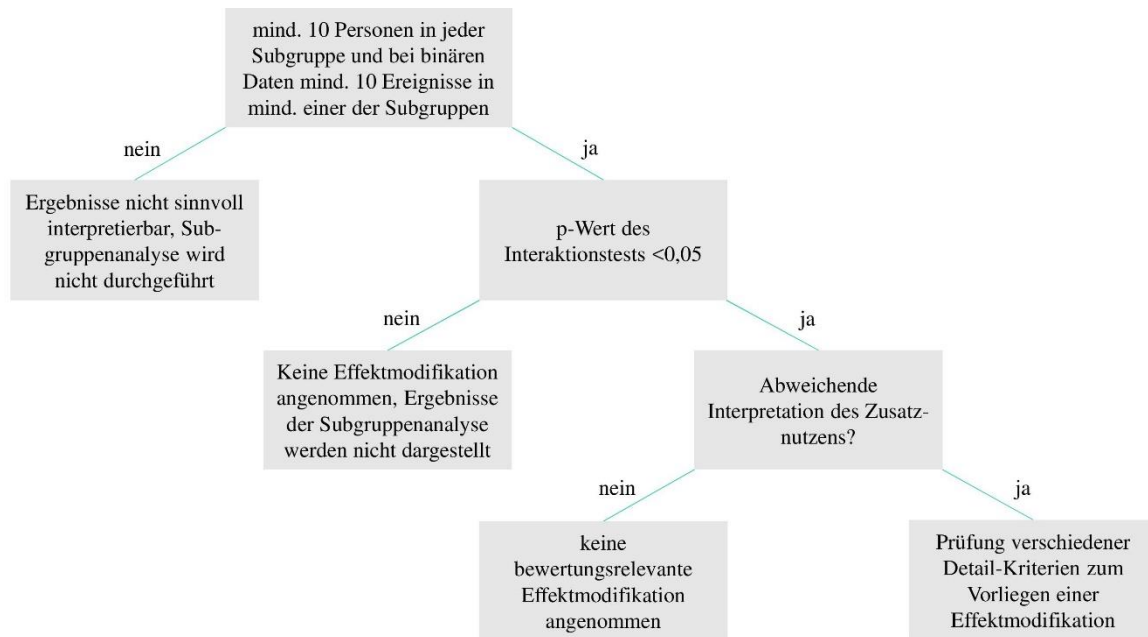


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

Vor Durchführung des Interaktionstests wird geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, um das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretieren zu können. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn die in Tabelle 4-7 genannten Kriterien erfüllt sind (5). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

Kriterien				
<ul style="list-style-type: none"> • Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: $N_1 + N_2 \geq 10$ und $N_3 + N_4 \geq 10$. • Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: $n_1 + n_2 \geq 10$ oder $n_3 + n_4 \geq 10$. 				
Erläuterung der Kategorien				
	Pembrolizumab		Placebo	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis ^a
Kategorie 1	N_1	n_1	N_2	n_2
Kategorie 2	N_3	n_3	N_4	n_4
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppe* erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood Ratio Tests.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. Aus diesem Grund ist ausschließlich das Ergebnis der Zielpopulation relevant. Auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest dem Dossier in Anhang 4-G beigelegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den

Subgruppenanalysen und den Analysen der Zielpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (81, 82):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der VerfO des G-BA Ergebnisse zu folgenden Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien)

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden zusätzlich folgende Subgruppen von besonderem Interesse dargestellt, die gemäß Studienprotokoll für die Endpunkte Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben präspezifiziert waren:

- Tumorstadium nach UICC/AJCC-Klassifikation 7 (IB vs. II vs. IIIA)
- PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)

Für die Endpunkte Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Geografische Region (EU vs. nicht-EU)
- Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial)
- EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)
- Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen)
- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)

Darüber hinaus wird, basierend auf den Angaben des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 09. Dezember 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-346 (3)), folgende medizinisch relevante Subgruppenanalyse post-hoc für die Endpunkte Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben durchgeführt:

- Art der adjuvanten Chemotherapie (Carboplatin + Vinorelbin vs. Cisplatin + Vinorelbin vs. Andere).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zVT identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen und auf die Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche verzichtet.

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 4-8: 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
KEYNOTE 091 ^a	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 135 Monate Datenschnitte: Interimanalyse 1: 10. September 2020 Interimanalyse 2: 20. September 2021 Interimanalyse 3: 24. Januar 2023	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen Kontrollarm: Placebo
KEYNOTE 671	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 98 Monate <u>Datenschnitte:</u> Interimanalyse 1: 29. Juli 2022 Interimanalyse 2: 10. Juli 2023	Interventionsarm: Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie als neoadjuvante Therapie, gefolgt von Pembrolizumab Monotherapie als adjuvante Therapie Kontrollarm: Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie als neoadjuvante Therapie, gefolgt von Placebo als adjuvante Therapie
a: Die Studie wird in Kollaboration mit der EORTC und ETOP durchgeführt EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; ETOP: European Thoracic Oncology Platform; i.v.: Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 07.02.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 671	Falsche Patientenpopulation (Nicht E1)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.02.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 2.924 Treffer. Nach automatisiertem und händischem

Ausschluss der Duplikate ($n = 692$) wurden die verbleibenden 2.232 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) definierten Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstract wurden 2.228 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden vier Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von diesen erfüllte eine die Einschlusskriterien (Abbildung 2). Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Publikation gehört zur Studie KEYNOTE 091 (83).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A1 dokumentiert. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

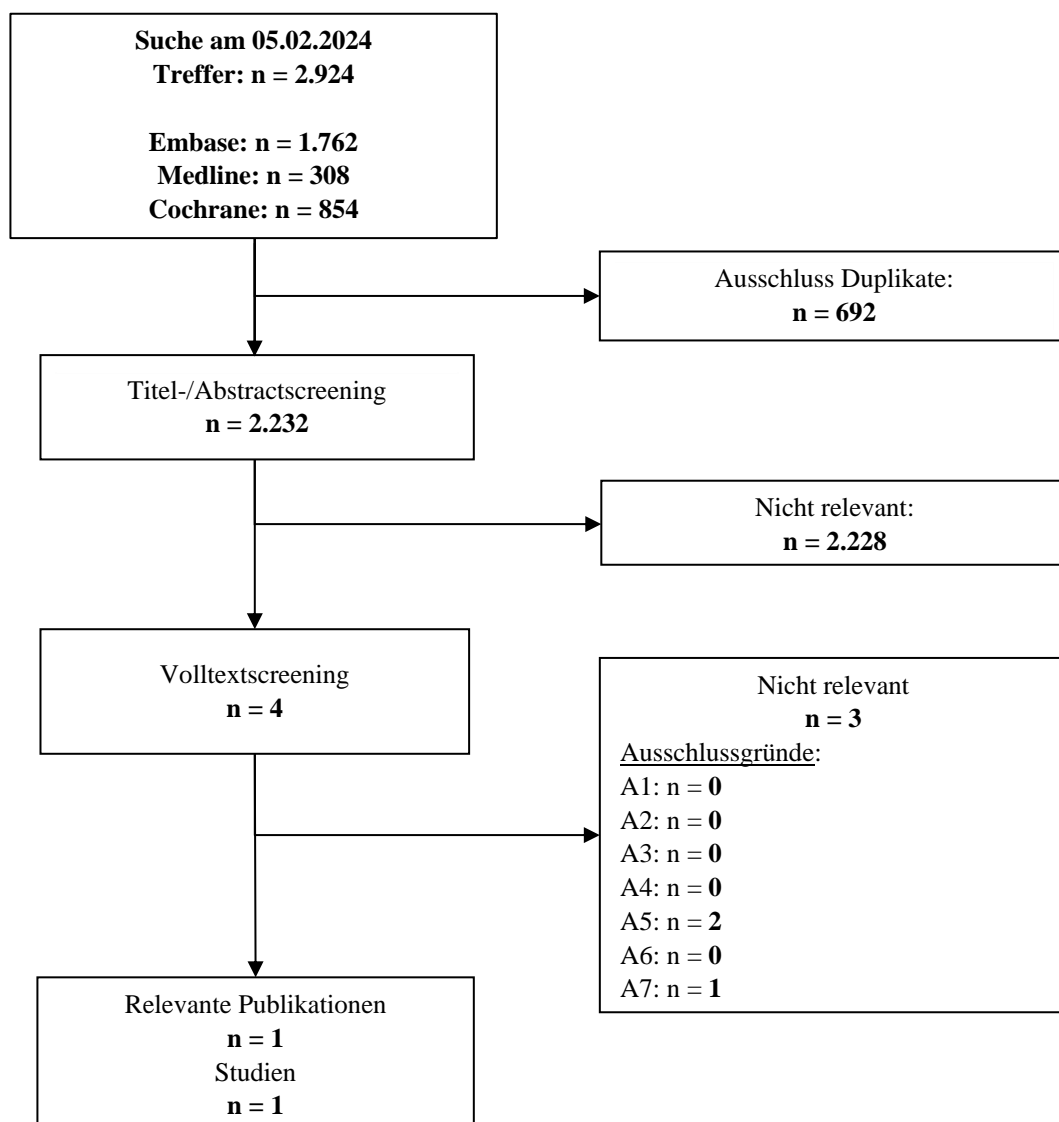


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EMBASE: Excerpta Medica Database; MEDLINE: Medical Literature Analyses and Retrieval System Online

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 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 05.02.2024 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden fünf Studienregistereinträge zu einer relevanten Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Es handelt sich hierbei um die Studienregistereinträge zur Studie KEYNOTE 091 aus den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP (84-88). Über das Suchportal der EMA oder die AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 13.02.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B1 dokumentiert. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-10: 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)
KEYNOTE 091	ClinicalTrials.gov: NCT02504372 (84), EU-CTR: 2015-000575-27 (85), WHO-ICTRP: 2015-000575-27 (86-88)	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: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: U. S. National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-ICTRP: Weltgesundheitsorganisation - International Clinical Trials Registry Platform</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 05.02.2024.

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 4-8) 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.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 091 erfolgte am 13.02.2024 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 091

- KEYNOTE-091
- KEYNOTE 91
- KEYNOTE-91
- PEARLS
- MK-3475-091
- NCT02504372
- 2015-000575-27
- EORTC-1416-LCG
- ETOP-8-15

Durch die Suche auf der Webseite des G-BA wurden ausschließlich Bewertungsverfahren identifiziert, in denen die als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 091 in Anhang 4-D des jeweiligen Moduls 4 als ausgeschlossen gelistet ist. Die Recherche auf der Internetseite des G-BA ergab somit keine zusätzlichen Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: 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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 13.02.2024.

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 4-12: 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])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert (zweckmäßige Vergleichstherapie)						
KEYNOTE 091	ja	ja	nein	ja (89)	ja (84-88)	ja (83)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<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>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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.

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

Tabelle 4-13: 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
KEYNOTE 091	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, dreifach-verblindet, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (T2a ≥ 4 cm), Stadium II oder Stadium IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7) nach vollständiger Resektion	<p><u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab (N^a = 590) Placebo (N^a = 587)</p> <p><u>Relevante Teilpopulation^b:</u> Pembrolizumab (N^a = 506) Placebo (N^a = 504)</p>	<p><u>Studiendauer:</u> Screening: Innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung</p> <p><u>Behandlung:</u> Bis zu maximal 18 Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität^c</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen^d</p>	<p><u>178 Studienzentren^f in 28 Ländern:</u> Australien (4) Belgien (6) Brasilien (8) Dänemark (3) Deutschland (12) Estland (1) Frankreich (7) Griechenland (4) Irland (5) Israel (7) Italien (9) Japan (16) Kanada (2) Lettland (2) Niederlande (4) Österreich (3) Peru (3) Polen (3) Portugal (6) Russland (7) Schweiz (9) Slowenien (2) Spanien (16)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Krankheitsfreies Überleben</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Nebenwirkungen</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheits-symptomatik und Gesundheits-zustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ-5D VAS) Gesundheits-bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)</p>

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

	<u>Datenschnitte:</u>	Süd-Korea (8)
	Interimanalyse 1: 10. September 2020 ^e	Tschechien (6) Türkei (5)
	Interimanalyse 2: 20. September 2021	Ungarn (6) Vereinigtes Königreich (14)
	Interimanalyse 3: 24. Januar 2023	<u>Studienperiode:</u> November 2015 – noch laufend
<p>a: Anzahl der Patient:innen: ITT</p> <p>b: Die relevante Teilpopulation umfasst alle Patien:innten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Studienteilnehmerin/des Studienteilnehmers oder deren/dessen gesetzlicher Vertreter:innen, Entblindung durch die Prüffärztin/den Prüffarzt, MSD oder durch das Notfall-Callcenter, Jedes Fortschreiten oder Wiederauftreten einer Malignität oder jedes Auftreten einer anderen Malignität, die eine aktive Behandlung bedarf, Auftreten interkurrenter Erkrankungen (einschließlich Zweimalignom), die die weitere Behandlung unmöglich machen, Jede mit der Studienintervention zusammenhängende Toxizität, die einen dauerhaften Abbruch der Behandlung begründet, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin/des Prüffarztes, Gesundheitszustand oder persönliche Umstände der Studienteilnehmer:innen, die nach Ansicht der Prüffärztin/des Prüffarztes und/oder der Sponsorin/des Sponsors einen dauerhaften Abbruch der Behandlung begründen (andernfalls unnötiges Risiko), Schwangerschaft, Non-Compliance oder administrative Gründe</p> <p>d: Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>e: Da bei der ersten Interimanalyse noch keine Überlegenheit im Endpunkt Krankheitsfreies Überleben gezeigt werden konnte, erfolgten keine weiteren Auswertungen zu diesem Datenschnitt</p> <p>f: Es sind ausschließlich diejenigen Studienzentren angegeben, aus denen mindestens ein:e Patient:in in die Intention-To-Treat Teilpopulation randomisiert wurde</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
KEYNOTE 091	Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	Placebo i.v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13)	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Begleitmedikationen, die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche gleichzeitige onkologische Behandlung (Operation, Radiotherapie, systemische Therapie) • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Immunsuppressiva, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet werden • Immunmodulatoren • Systemische Glukokortikoide mit einem Äquivalent von mehr als 7,5 mg Prednison (mit Ausnahme von Patient:innen, die während der Studie Endokrinopathien entwickelten, die eine Hormonersatztherapie erforderten) • Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme
i.v. Intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 091 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 091 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, dreifach-verblindete Phase-III-Studie. Die Studie dient der Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion. Das unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo erreichte krankheitsfreie Überleben war primäres Studienziel der Studie KEYNOTE 091 und wurde durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt bewertet.

Die Studie KEYNOTE 091 wird in Kollaboration mit den Organisationen EORTC und European Thoracic Oncology Platform (ETOP) durchgeführt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie), PD-L1-Status (negativ [TPS = 0 %] vs. schwach positiv [TPS = 1-49 %] vs. stark positiv [TPS ≥ 50 %]) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien) in einem Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme Pembrolizumab und Placebo.

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns der Zulassungsstudie KEYNOTE 091 war die TNM-Klassifikation in der 7. Edition nach UICC/AJCC für Lungenkrebs in Kraft. Aus Konsistenzgründen wurde diese Auflage während der gesamten Studiendauer bei der Bestimmung des Tumorstadiums für die Eignung der Patient:innen herangezogen. Sofern nicht explizit abweichend ausgewiesen, beziehen sich die Angaben des Tumorstadiums daher im Folgenden auf die UICC/AJCC-Klassifikation 7.

Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patient:innen, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten als auch Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasste eine Screeningphase (innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung) und eine Behandlungsphase. Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo war bis zu einem Jahr (18 Zyklen) erlaubt oder erfolgte u. a. bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, dem Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machten, dem Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der

Prüfärztin/des Prüfarztes, bis zu einer Schwangerschaft oder bis zum Abbruch aus administrativen Gründen (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-13).

Die mediane Behandlungsdauer für die Zielpopulation betrug 11,7 Monate im Interventionsarm und 11,8 Monate im Kontrollarm zum Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023).

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 45,8 Monate im Interventionsarm und 45,0 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben betrug 35,1 Monate im Interventionsarm und 34,7 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS) sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) betrug 35,2 Monate (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) bzw. 35,1 Monate (EQ-5D VAS) im Interventionsarm und 35,0 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 12,7 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 14,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventions- und Kontrollarm hinreichend ähnlich.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgte mindestens 30 Tage lang nach dem Abbruch/Ende der Therapie. Die Nachbeobachtung zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug 90 Tage. Bei Patient:innen, die auf eine onkologische Folgetherapie gewechselt waren, konnte sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Patient:innen, die die Studienbehandlung abbrachen, verblieben in der Studie zur Nachbeobachtung, solange sie ihre Einwilligung nicht widerriefen. Im Fall eines frühen Studienabbruchs (vor der ersten Studienmedikation) wurden der Überlebensstatus und das Auftreten eines Rezidivs regelmäßig bis nach dem fünften Jahr der Studieneinschreibung erhoben (im ersten Jahr alle zwölf Wochen (+/- zwei Wochen), im zweiten und dritten Jahr alle sechs Monate (+/- vier Wochen), danach einmal im Jahr (+/- vier Wochen) bis zum Ende des fünften Jahres). Alle Patient:innen, die die Studienbehandlung abbrachen (unabhängig vom Grund des Abbruchs) wurden hinsichtlich ihres Überlebensstatus bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Ende der Studie nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintrat. Patient:innen mit Auftreten eines Rezidivs wurden darüber hinaus u. a. hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, weiterer onkologischer Therapien sowie ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachbeobachtet.

Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 091 lagen zum Zeitpunkt der Einreichung drei Datenschnitte vor.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer im Vergleich zu den anderen Datenschnitten wird für die vorliegende Nutzenbewertung der dritte Datenschnitt (24. Januar 2023) zur Ableitung

des Zusatznutzens herangezogen. Die vorherigen Interimanalysen liefern im Vergleich zum dritten Datenschnitt keinen Informationsgewinn für diese Nutzenbewertung. Daher wird auf eine Darstellung der früheren Interimanalysen verzichtet.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten findet sich in Tabelle 4-15.

Tabelle 4-15 Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 091

Datenschnitt^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Erster Datenschnitt Interimanalyse 1 ^b (präspezifiziert)	10. September 2020	Es liegen keine Daten vor.	Da noch keine Überlegenheit im primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben gezeigt werden konnte, erfolgten keine weiteren Auswertungen zu diesem Datenschnitt, ein Studienbericht wurde nicht erstellt
Zweiter Datenschnitt Interimanalyse 2 (präspezifiziert)	20. September 2021	Mortalität, Morbidität, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum dritten Datenschnitt
Dritter Datenschnitt Interimanalyse 3 (präspezifiziert)	24. Januar 2023	Mortalität, Morbidität, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die vorliegende Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet
a: Der finale Datenschnitt wird ereignisgetrieben, basiert auf dem Endpunkt Gesamtüberleben, stattfinden (89). b: Für die Interimanalyse 1 wurde kein Studienbericht erstellt.			

Patientencharakteristika

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Zielpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091^a	Pembrolizumab n (%)	Placebo n (%)
Patient:innen in der Population ^b	506	504
Status der Studienmedikation in der Studie		
Begonnen ^c	496	499
Vollständig	261 (52,6)	324 (64,9)
Abgebrochen	235 (47,4)	175 (35,1)
Administrative Gründe	1 (0,2)	1 (0,2)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	1 (0,2)
Unerwünschtes Ereignis, das nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht	13 (2,6)	4 (0,8)
Ungeeignet	1 (0,2)	0 (0,0)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	15 (3,0)	12 (2,4)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	1 (0,2)
Lost to follow-up	2 (0,4)	0 (0,0)
Anderes Malignom oder andere bösartige Krebserkrankung	5 (1,0)	7 (1,4)
Entscheidung des:der Patienten:Patientin nicht in Zusammenhang mit Toxizität	41 (8,3)	19 (3,8)
Mit COVID-19 assoziiert	6 (1,2)	5 (1,0)
Rezidiv/Rückfall/Tod aufgrund von Krankheitsprogression	59 (11,9)	109 (21,8)
Toxizität aufgrund der Studienmedikation	96 (19,4)	21 (4,2)
Andere	2 (0,4)	2 (0,4)
Status der Studie		
Abgebrochen	134 (26,5)	152 (30,2)
Todesfall	113 (22,3)	138 (27,4)
Mit COVID-19 assoziiert	4 (0,8)	1 (0,2)
Lost to follow-up	0 (0,0)	2 (0,4)
Widerruf der Einverständniserklärung	21 (4,2)	12 (2,4)
Mit COVID-19 assoziiert, keine weiteren Informationen zum Überleben	2 (0,4)	0 (0,0)
Laufend	372 (73,5)	352 (69,8)
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie		
c: Anzahl der Patient:innen: APaT-Population		
APaT: All-Participants-as-Treated; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; ITT: Intention-to-Treat; n: Patient:innen mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 091 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 506	Placebo N ^b = 504
Geschlecht, n (%)		
Männlich	339 (67,0)	347 (68,8)
Weiblich	167 (33,0)	157 (31,2)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,3 (8,1)	63,6 (7,9)
Median (Q1; Q3)	64,0 (58,0; 69,0)	64,5 (58,0; 69,0)
Min, Max	35,0; 80,0	37,0; 84,0
Alter (Jahre), n (%)		
< 65	264 (52,2)	252 (50,0)
≥ 65	242 (47,8)	252 (50,0)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	326 (64,4)	292 (57,9)
1	180 (35,6)	212 (42,1)
Region, n (%)		
Westeuropa	261 (51,6)	266 (52,8)
Osteuropa	105 (20,8)	96 (19,0)
Rest der Welt	53 (10,5)	55 (10,9)
Asien	87 (17,2)	87 (17,3)
Tumorstadium, n (%)		
IB	60 (11,9)	57 (11,3)
II	283 (55,9)	295 (58,5)
IIIA	163 (32,2)	150 (29,8)
IV	0 (0,0)	2 (0,4)
PD-L1 Status (Stratifizierung), n (%)		
<1%	198 (39,1)	198 (39,3)
1-49%	165 (32,6)	165 (32,7)
≥50%	143 (28,3)	141 (28,0)
Art der adjuvanten Chemotherapie, n (%)		
Carboplatin + Vinorelbin	81 (16,0)	70 (13,9)
Cisplatin + Vinorelbin	241 (47,6)	250 (49,6)
Andere	184 (36,4)	184 (36,5)
Keine adjuvante Chemotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)		
EU	343 (67,8)	342 (67,9)
Nicht-EU	163 (32,2)	162 (32,1)
Histologie, n (%)		
Plattenepithelial	157 (31,0)	184 (36,5)
Nicht-Plattenepithel	349 (69,0)	320 (63,5)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
N	190 (37,5)	192 (38,1)
Y	36 (7,1)	30 (6,0)
Unbekannt	280 (55,3)	282 (56,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 091 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 506	Placebo N ^b = 504
Raucherstatus, n (%)		
Nie-Raucher	80 (15,8)	57 (11,3)
Ehemalig	362 (71,5)	375 (74,4)
Aktiv	64 (12,6)	72 (14,3)
Abstammung, n (%)		
Weiß	387 (76,5)	392 (77,8)
Andere	98 (19,4)	94 (18,7)
Fehlend	21 (4,2)	18 (3,6)
Zeit zwischen Operation und erster Dosis der adjuvanten Chemotherapie, n (%)		
≤ 60 Tage	417 (82,4)	411 (81,5)
> 60 und ≤ 84 Tage	79 (15,6)	84 (16,7)
> 84 Tage	9 (1,8)	9 (1,8)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor; EU: Europäische Union; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		

Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patient:innen, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten als auch Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten, relevant. Insgesamt wurden 1.177 Patient:innen in die Studie KEYNOTE 091 eingeschlossen. Die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation umfasst 1.010 Patient:innen. Im Folgenden wird nur die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation beschrieben.

In den Interventionsarm (Pembrolizumab) wurden 506 Patient:innen randomisiert, von denen 496 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 261 Patient:innen (52,6 %) haben die Studienmedikation abgeschlossen und 235 Patient:innen (47,4 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren Toxizität aufgrund der Studienmedikation (96 Patient:innen, 19,4 %) oder Rezidiv/Rückfall oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression (59 Patient:innen, 11,9 %).

In den Kontrollarm (Placebo) wurden 504 Patient:innen randomisiert, von denen 499 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 324 Patient:innen (64,9 %) haben die Studienmedikation abgeschlossen und 175 Patient:innen (35,1 %) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie waren Rezidiv/Rückfall oder Tod aufgrund von Krankheitsprogression (109 Patient:innen, 21,8 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie KEYNOTE 091 sind der Tabelle 4-16 zu entnehmen.

Das mediane Alter der Patient:innen war 64,0 Jahre im Interventionsarm und 64,5 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen sind die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (männlich: 67,0 % im Interventionsarm und 68,8 % im Kontrollarm; weiblich: 33,0 % im Interventionsarm und 31,2 % im Kontrollarm). In Bezug auf

die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar (Westeuropa: 51,6 % im Interventionsarm und 52,8 % im Kontrollarm; Osteuropa: 20,8 % im Interventionsarm und 19,0 % im Kontrollarm; Rest der Welt: 10,5 % im Interventionsarm und 10,9 % im Kontrollarm; Asien: 17,2 % im Interventionsarm und 17,3 % im Kontrollarm). Der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe lag bei 76,5 % im Interventionsarm und 77,8 % im Kontrollarm. Beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich ein geringer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 64,4 % im Interventionsarm und 57,9 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 35,6 % im Interventionsarm und 42,1 % im Kontrollarm).

Bezüglich des Tumorstadiums nach UICC/AJCC-Klassifikation 7 sind die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Stadium IB: 11,9 % im Interventionsarm und 11,3 % im Kontrollarm; Stadium II: 55,9 % im Interventionsarm und 58,5 % im Kontrollarm; Stadium IIIA: 32,2 % im Interventionsarm und 29,8 % im Kontrollarm). Dies gilt ebenfalls für den PD-L1-Status (TPS < 1 %: je 39,1 % im Interventionsarm und 39,3 % im Kontrollarm; TPS 1-49 %: 32,6 % im Interventionsarm und 32,7 % im Kontrollarm; TPS ≥ 50 %: 28,3 % im Interventionsarm und 28,0 % im Kontrollarm).

Die Art der adjuvanten Chemotherapie war vergleichbar: Carboplatin + Vinorelbin bei 16,0 % bzw. 13,9 % im Interventions- bzw. Kontrollarm sowie Cisplatin + Vinorelbin bei 47,6 % bzw. 49,6 % im Interventions- bzw. Kontrollarm. Weitere 36,4 % im Interventionsarm und 36,5 % im Kontrollarm erhielten eine andere adjuvante Chemotherapie.

Auch in Bezug auf die Zeit zwischen Operation und erster Dosis der adjuvanten Chemotherapie waren die Patient:innen vergleichbar und ein Großteil der Patient:innen erhielt die erste Dosis der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach Operation (≤ 60 Tage: 82,4 % im Interventionsarm und 81,5 % im Kontrollarm; > 60 Tage und ≤ 84 Tage: 15,6 % im Interventionsarm und 16,7 % im Kontrollarm; > 84 Tage: 1,8 % im Interventionsarm und 1,8 % im Kontrollarm).

Insgesamt zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in den beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein maßgeblicher Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 4-18: 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			
KEYNOTE 091	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 091 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 091 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser dreifach-verblindeten Studie waren Patient:innen, behandelnde Personen sowie auch Datenauswertende verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 091 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 091	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zur ersten Folgeoperation, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle zwölf Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt. Nach dem fünften Studienjahr werden die Patient:innen alle sechs Monate nachbeobachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben 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
KEYNOTE 091						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

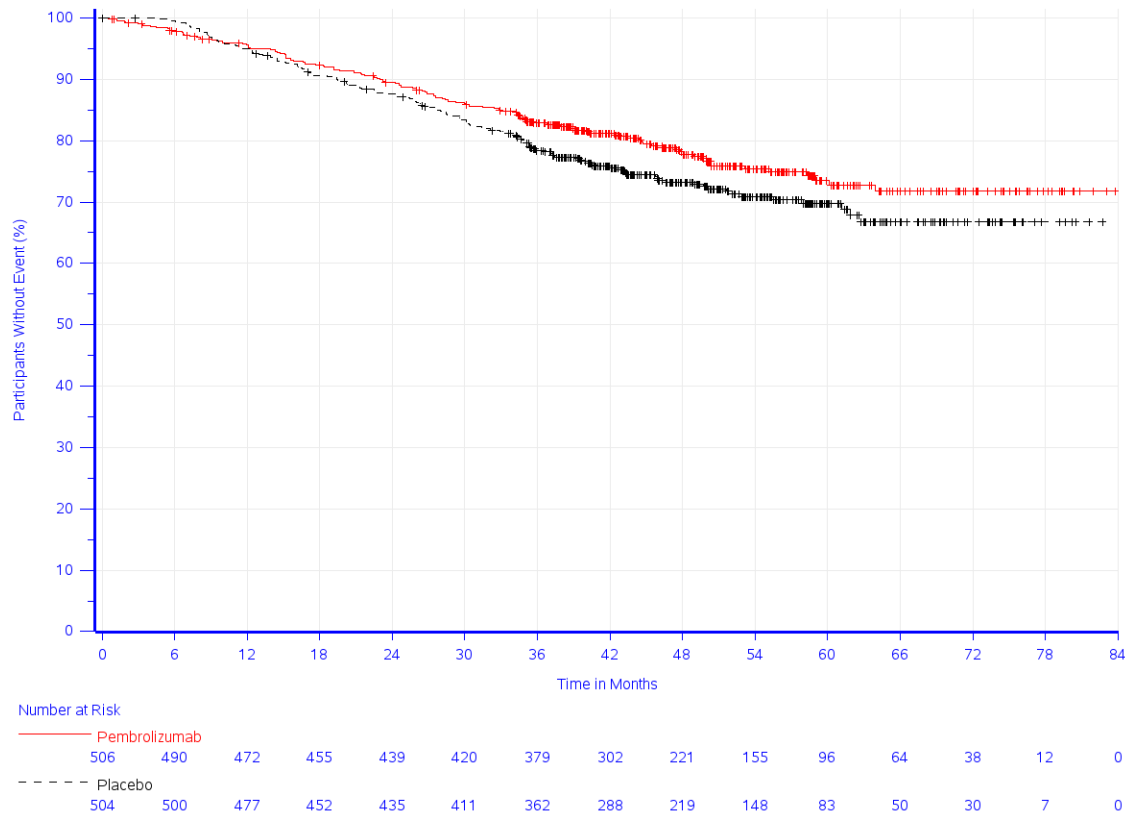
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Gesamtüberleben	506	113 (22,3)	Nicht erreicht [-; -]	504	138 (27,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,62; 1,01]	0,064

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (22,3 % vs. 27,4 %). Jedoch liegt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]; p = 0,064) zwischen den Behandlungsarmen vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-22; Abbildung 3). Die Überlebensrate im Intenventionsarm beträgt zu Monat 12 95,6 % und zu Monat 24 89,5 %, sowie im Kontrollarm 95,0 % zu Monat 12 bzw. 87,6 % zu Monat 24. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Pembrolizumab (Abbildung 3).



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
Overall Survival

Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 091

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

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Rezidive der Erkrankung können lokoregionär, entfernt (metastasierend), sekundär zum primären Tumor oder eine weitere Tumorerkrankung sein. Das Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (falls zutreffend) gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 wird als Datum des Ereignisses herangezogen. Patient:innen ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Bei Patient:innen mit Status nicht-krankheitsfrei zu Studienbeginn wird das Datum ihrer Randomisierung herangezogen.</p> <p>Haupt- und Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die Haupt- und Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091 unterscheiden sich u. a. in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus. Alle Einzelheiten sind Abschnitt 4.2.5.4 zu entnehmen.</p> <p>Des Weiteren werden zur Hauptanalyse die Ergebnisse zu den oben gelisteten Einzelkomponenten des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben deskriptiv dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie.</p>
ITT: Intention-To-Treat; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben 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
KEYNOTE 091						
Krankheitsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

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

Hauptanalyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Krankheitsfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	506	225 (44,5)	53,8 [46,2; 70,4]	504	262 (52,0)	40,5 [32,9; 47,4]	0,76 [0,64; 0,91]	0,003

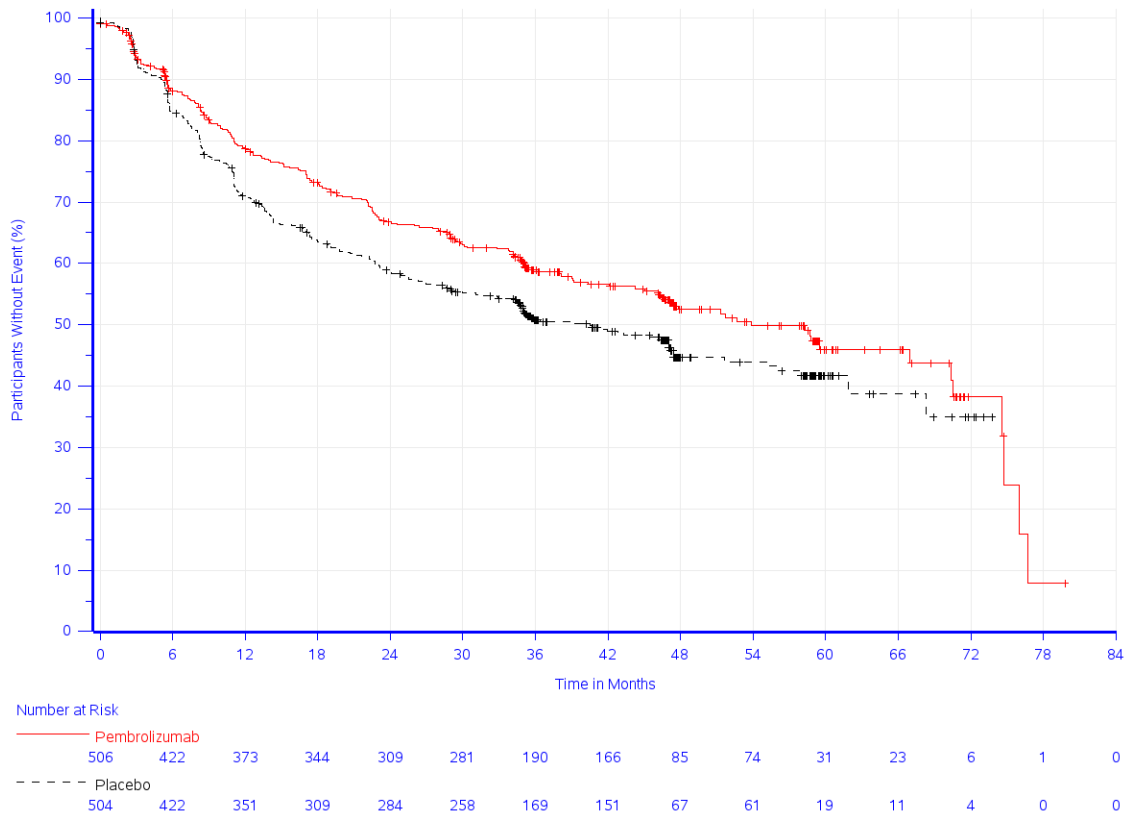
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Tabelle 4-26: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Krankheitsfreies Überleben in der Studie KEYNOTE 091

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab (N ^b = 506)	Placebo (N ^b = 504)
Art des ersten Ereignisses beim krankheitsfreien Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse), n (%)		
Kein Ereignis	281 (55,5)	242 (48,0)
Ereignis	225 (44,5)	262 (52,0)
Todesfall	30 (5,9)	18 (3,6)
Fernmetastasen	74 (14,6)	96 (19,0)
Lokoregionäres Rezidiv	51 (10,1)	72 (14,3)
Lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen	31 (6,1)	40 (7,9)
Neue Malignität ^c	34 (6,7)	32 (6,3)
Nicht-krankheitsfrei zu Studienbeginn	5 (1,0)	4 (0,8)
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie		
c: Neue Malignität umfasst sekundäre primäre Malignitäten und sekundäre Malignitäten		

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; p = 0,003) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm um 24,0 % gesenkt. Die mediane Zeit des Krankheitsfreien Überlebens lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 53,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 40,5 Monaten (Tabelle 4-25; Abbildung 4). Der Anteil an Patient:innen mit krankheitsfreiem Überleben zu Monat 12 beträgt 78,7 % im Interventionsarm und 71,0 % im Kontrollarm sowie zu Monat 24 66,7 % im Interventionsarm und 58,7 % im Kontrollarm.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 44,5 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 52,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 5,9 % der Fälle im Interventionsarm handelt es sich um Todesfälle, im Kontrollarm beträgt der Anteil 3,6 %. Im Interventionsarm traten bei 14,6 % der Patient:innen Fernmetastasen auf, im Kontrollarm war dies bei 19,0 % der Patient:innen der Fall. Lokoregionäre Rezidive traten bei 10,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 14,3 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Bei 6,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und 7,9 % der Patient:innen im Kontrollarm lagen sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen vor. Eine neue Malignität wurde bei 6,7 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 6,3 % der Patient:innen im Kontrollarm nachgewiesen. Zu Studienbeginn war ein marginaler Anteil von 1,0 % bzw. 0,8 % der Patient:innen im Interventions- bzw. Kontrollarm nicht-krankheitsfrei (Tabelle 4-26).



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 Disease-Free Survival Based on Investigator Assessment (INV-Primary Censoring Rule)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091

INV: Prüffärztin/Prüffarzt

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo			
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Krankheitsfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Sensitivitätsanalyse 1)	506	218 (43,1)	58,7 [46,7; 70,5]	504	259 (51,4)	40,6 [31,3; 47,4]	0,75 [0,63; 0,90]	0,002

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse 2 (Tumorstadium) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo			
	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}		
Krankheitsfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	506	225 (44,5)	53,8 [46,2; 70,4]	504	262 (52,0)	40,5 [32,9; 47,4]	0,75 [0,63; 0,90]	0,002

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA) erfasst zu Baseline, PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,63; 0,90]; p = 0,002). Die mediane Zeit des krankheitsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse 1) lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 58,7 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 40,6 Monaten (Tabelle 4-27; Abbildung 5).

Die Sensitivitätsanalyse 2 (Tumorstadium) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben bestätigt auch das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,63; 0,90]; p = 0,002). Die mediane Zeit des krankheitsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse 2) lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 53,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo erhalten haben, bei 40,5 Monaten (Tabelle 4-28). Die Anzahl an Patient:innen mit Ereignis sowie die medianen Ereigniszeiten der Sensitivitätsanalyse 2 sind für beide Studienarme

identisch zu jenen der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 4-25). Auf eine grafische Darstellung der Sensitivitätsanalyse 2 wird daher verzichtet.

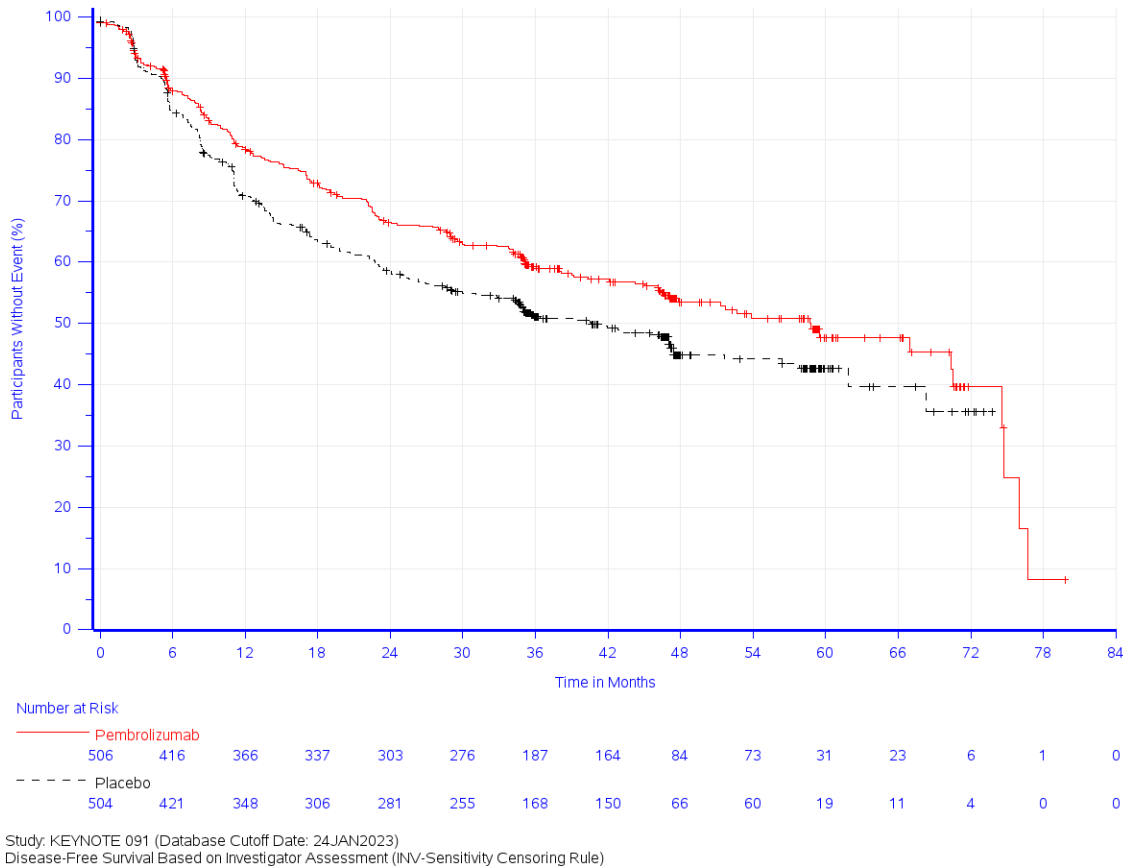


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Sensitivitätsanalyse 1 (Zensierung) für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 091

INV: Prüffärztin/Prüfarzt

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie oder eine Radiotherapie sein; onkologische Folgeoperationen werden für diese Analyse nicht berücksichtigt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u>, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, dargestellt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) 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
KEYNOTE 091						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 091 eine Entblindung auf Anfrage der Prüferärztin oder des Prüferarztes stattfand, sobald ein Rezidiv auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie	506	125 (24,7)	Nicht erreicht [77,4; -]	504	180 (35,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,49; 0,77]	< 0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)

e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,77]; p < 0,001) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-31; Abbildung 6).

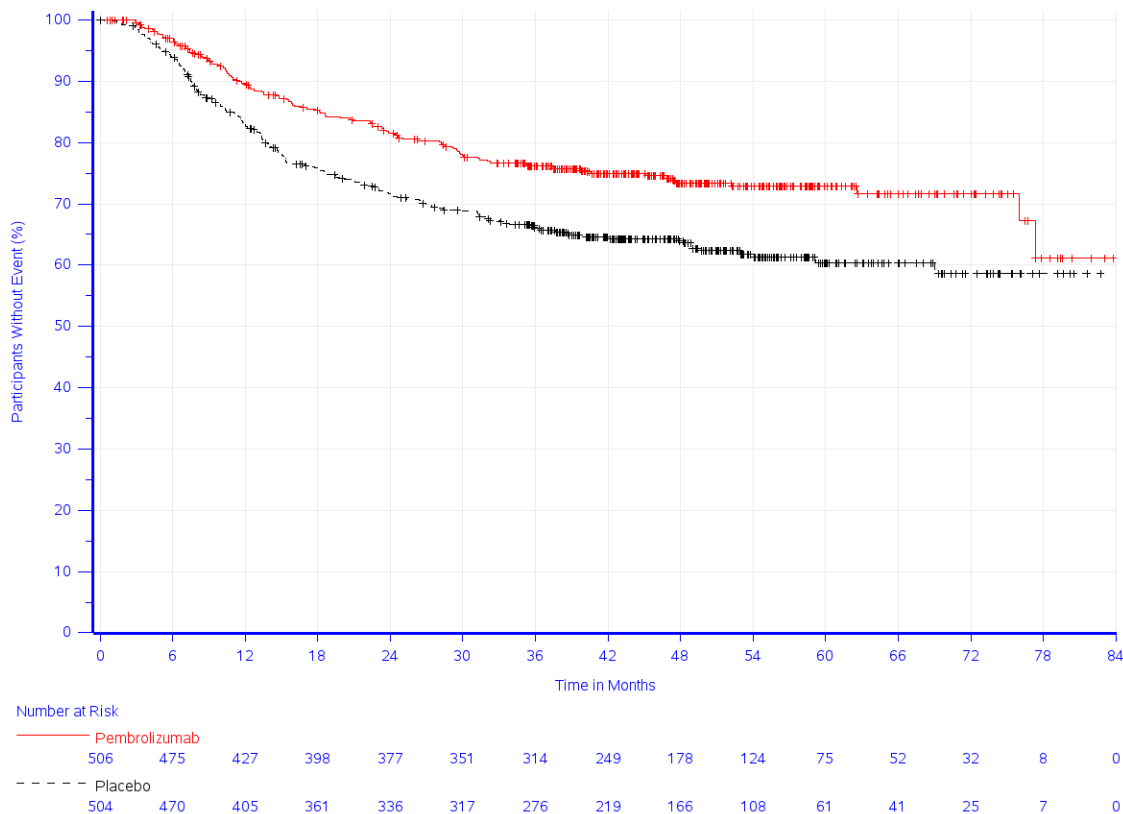


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 091

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgetherapie oder Tod	506	179 (35,4)	Nicht erreicht [76,0; -]	504	223 (44,2)	Nicht erreicht [52,7; -]	0,72 [0,59; 0,87]	0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie

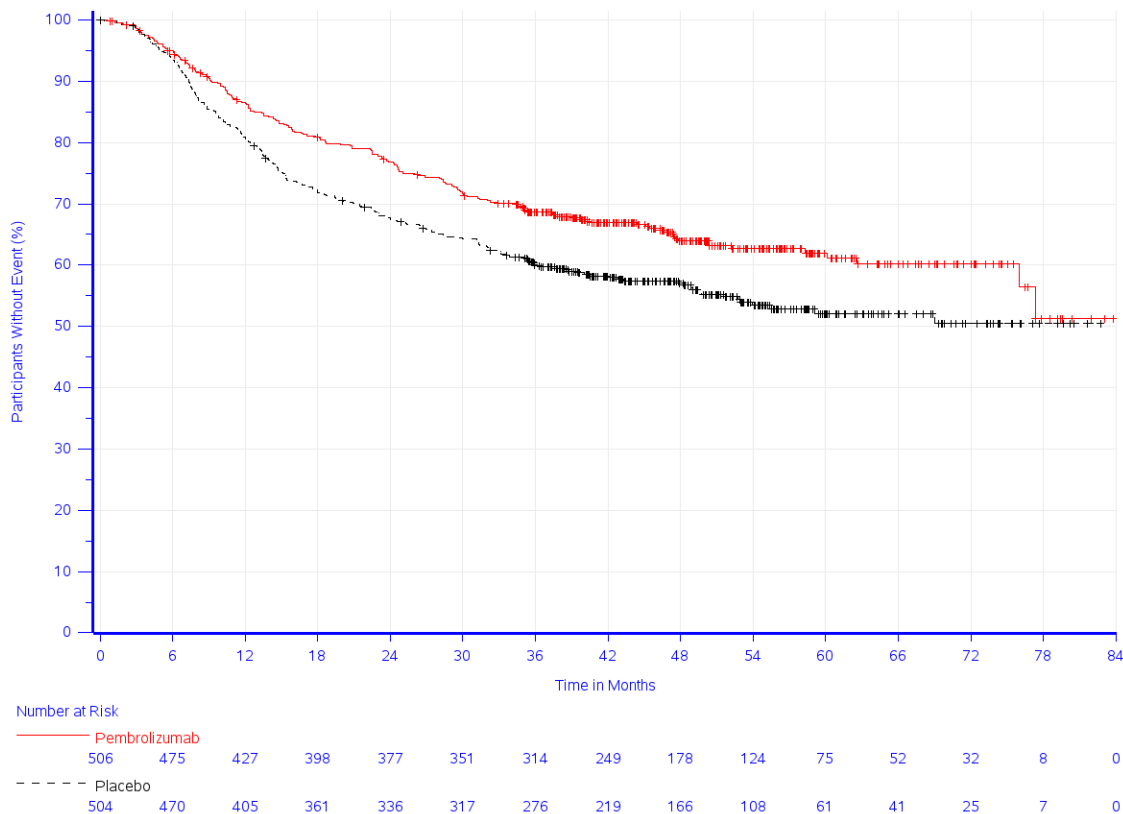
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)

e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,59; 0,87]; p = 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-32; Abbildung 7).



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24 JAN 2023)
Subsequent Oncologic Therapy or Death

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 091

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-33) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-34) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-33: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 091

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 091 ^a	
	Pembrolizumab N ^b = 506	Placebo N ^b = 504
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	65 (12,8)	102 (20,2)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	52 (10,3)	73 (14,5)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^c	8 (1,6)	5 (1,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	54 (10,7)	43 (8,5)
Haben keine Folgetherapie erhalten	327 (64,6)	281 (55,8)
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie		
c: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		

Tabelle 4-34: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 091

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c	Pembrolizumab (N ^d = 506)	Placebo (N ^d = 504)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	73 (14,4)	107 (21,2)
Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Inhibitoren	3 (0,6)	4 (0,8)
Alectinib Hydrochlorid	1 (0,2)	2 (0,4)
Alectinib	1 (0,2)	1 (0,2)
Ceritinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Crizotinib	1 (0,2)	0 (0,0)
Antiandrogene	2 (0,4)	0 (0,0)
Bicalutamid	2 (0,4)	0 (0,0)
Aromatasehemmer	0 (0,0)	1 (0,2)
Exemestan	0 (0,0)	1 (0,2)
Bisphosphonate	0 (0,0)	1 (0,2)
Zoledronsäure	0 (0,0)	1 (0,2)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	40 (7,9)	42 (8,3)
Carboplatin; Pemetrexed	15 (3,0)	12 (2,4)
Carboplatin; Paclitaxel	8 (1,6)	7 (1,4)
Cisplatin; Pemetrexed	4 (0,8)	3 (0,6)
Carboplatin; Vinorelbin	0 (0,0)	5 (1,0)
Carboplatin; Etoposid	2 (0,4)	2 (0,4)
Cisplatin; Etoposid	2 (0,4)	2 (0,4)
Carboplatin; Gemcitabin	2 (0,4)	1 (0,2)
Cisplatin; Vinorelbin	0 (0,0)	3 (0,6)
Carboplatin; Gemcitabin Hydrochlorid	1 (0,2)	1 (0,2)
Carboplatin; Pembrolizumab; Pemetrexed	0 (0,0)	2 (0,4)
Fluorouracil; Folinsäure; Oxaliplatin	2 (0,4)	0 (0,0)
Bevacizumab; Carboplatin; Paclitaxel	1 (0,2)	0 (0,0)
Capecitabin; Oxaliplatin	1 (0,2)	0 (0,0)
Carboplatin; Paclitaxel; Pembrolizumab	1 (0,2)	0 (0,0)
Cisplatin; Fluorouracil	1 (0,2)	0 (0,0)
Cisplatin; Gemcitabin	0 (0,0)	1 (0,2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a Therapiekategorie ^b Therapiebegriff ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^d = 506)	Placebo (N ^d = 504)
Cisplatin; Paclitaxel	0 (0,0)	1 (0,2)
Dabrafenib; Trametinib	1 (0,2)	0 (0,0)
Fluorouracil; Folsäure; Irinotecan; Oxaliplatin	0 (0,0)	1 (0,2)
Ipilimumab;Nivolumab	0 (0,0)	1 (0,2)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren	7 (1,4)	15 (3,0)
Osimertinib Mesilat	2 (0,4)	6 (1,2)
Gefitinib	2 (0,4)	3 (0,6)
Osimertinib	2 (0,4)	2 (0,4)
Afatinib	1 (0,2)	1 (0,2)
Afatinib Dimaleat	0 (0,0)	2 (0,4)
Erlotinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Folsäure Analoga	3 (0,6)	7 (1,4)
Pemetrexed	2 (0,4)	7 (1,4)
Pemetrexed Dinatrium Heptahydrat	1 (0,2)	0 (0,0)
Gonadotropin Releasing Hormone Analoga	1 (0,2)	0 (0,0)
Triptorelinacetat	1 (0,2)	0 (0,0)
Her2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Inhibitoren	1 (0,2)	0 (0,0)
Trastuzumab	1 (0,2)	0 (0,0)
Prüfpräparat	1 (0,2)	0 (0,0)
Prüfpräparat	1 (0,2)	0 (0,0)
Mehrere	8 (1,6)	6 (1,2)
Paclitaxel	6 (1,2)	2 (0,4)
Bevacizumab	3 (0,6)	2 (0,4)
Eftilagimod Alfa	0 (0,0)	1 (0,2)
Leuprorelinacetat	0 (0,0)	1 (0,2)
Andere zytotoxische Antibiotika	0 (0,0)	1 (0,2)
Mitomycin	0 (0,0)	1 (0,2)
Andere Monoklone Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	1 (0,2)	0 (0,0)
Ipilimumab	1 (0,2)	0 (0,0)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,2)	0 (0,0)
Cabozantinib	1 (0,2)	0 (0,0)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	8 (1,6)	34 (6,7)
Pembrolizumab	3 (0,6)	24 (4,8)
Atezolizumab	1 (0,2)	6 (1,2)
Nivolumab	2 (0,4)	3 (0,6)
Durvalumab	2 (0,4)	1 (0,2)
Platinverbindungen	7 (1,4)	9 (1,8)
Carboplatin	5 (1,0)	7 (1,4)
Cisplatin	1 (0,2)	2 (0,4)
Oxaliplatin	1 (0,2)	0 (0,0)
Pyrimidin Analoga	1 (0,2)	4 (0,8)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	0 (0,0)	2 (0,4)
Capecitabin	0 (0,0)	1 (0,2)
Fluorouracil	1 (0,2)	0 (0,0)
Gemcitabin	0 (0,0)	1 (0,2)
Taxane	6 (1,2)	4 (0,8)
Docetaxel	5 (1,0)	3 (0,6)
nab-Paclitaxel	1 (0,2)	1 (0,2)
Verschiedene	1 (0,2)	0 (0,0)
Verblindete Therapie	1 (0,2)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet
c: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet
d: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur ersten Folgeoperation – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	Die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten onkologischen Folgeoperation. Patient:innen ohne dokumentierte onkologische Folgeoperation werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population mit adjuvanter Chemotherapie.
ITT: Intention-To-Treat	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation 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
KEYNOTE 091						
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 091 eine Entblindung

auf Anfrage der Prüferin oder des Prüfers stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation als niedrig bewertet.

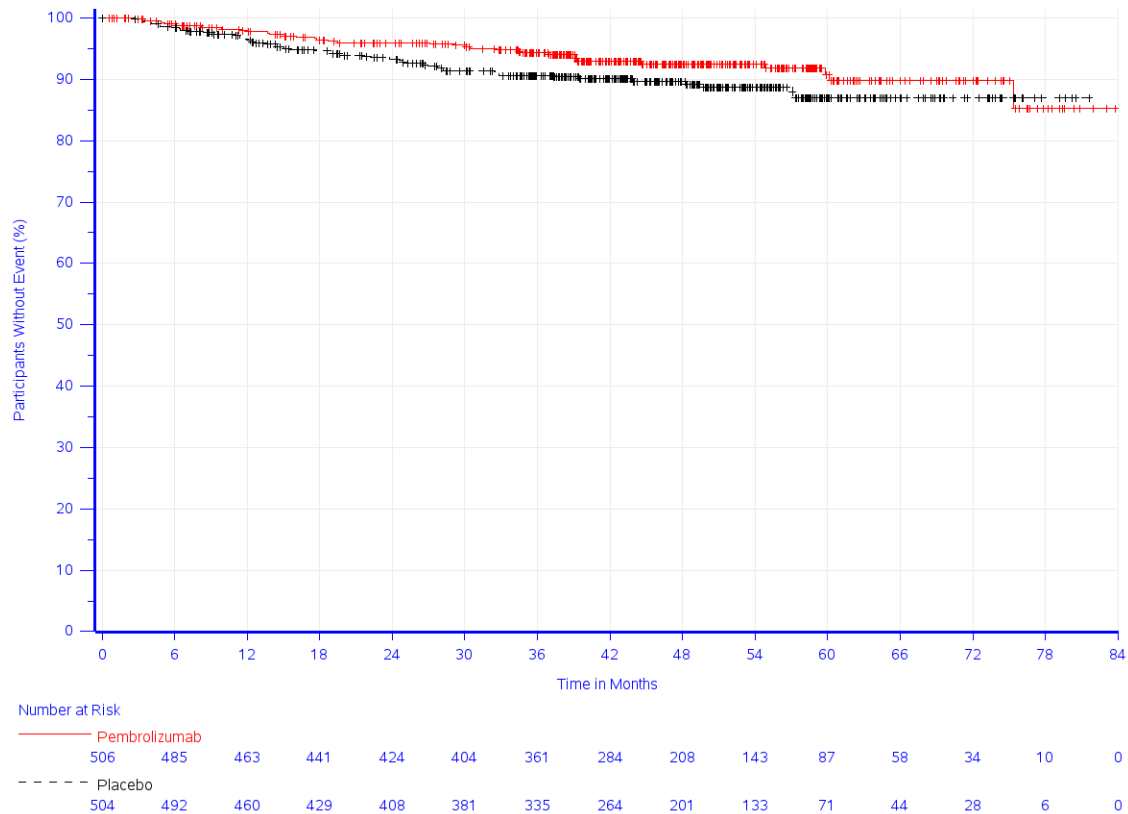
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo	
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}
Onkologische Folgeoperation	506	36 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	504	50 (9,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,45; 1,06]	0,091

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,45; 1,06]; p = 0,091) zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht (Tabelle 4-37; Abbildung 8).



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
Subsequent Oncologic Surgery

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation der Studie KEYNOTE 091

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.4 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die acht^a Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die zehn Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu fünf verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten^a. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-LC13</u> umfasst 13 Fragen zur spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs, von denen drei zu der Multi-Item-Skala Atemnot (Dyspnoe) zusammengefasst werden sowie neun Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome Schmerzen (Brust; Arm/Schulter; andere Körperteile), Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Die Antwortkategorien des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (90) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (26). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (69).</p> <p>Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</p> <p>Die Änderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline (least square means) unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 sowie eine Verbesserung hinsichtlich der EQ-5D VAS.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die SMWD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Zusätzlich erfolgt auf Grundlage eines ANCOVA-Modells für Messwiederholungen eine grafische Darstellung der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30-, EORTC QLQ-LC13- und EQ-5D-Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn (innerhalb von zwölf Wochen vor Randomisierung), alle zwölf Wochen im ersten Jahr nach Randomisierung (zu Woche 12, 24, 36, 48), alle sechs Monate im zweiten Jahr (zu Woche 74, 100) sowie danach bis zum fünften Jahr jährlich (zu Woche 152, 204, 256) erhoben. Die Daten mussten unabhängig vom Progressionsstatus der Patient:innen erhoben werden. Nach dem fünften Jahr war keine weitere Erhebung erforderlich.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie.</p>
a:	<p>Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (8). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 091						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-LC13	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Die FAS-Population umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Studienarme sicherzustellen, umfasst die FAS-Population alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen ebenfalls nicht vor.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 98 %. Des Weiteren liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen vor.

Follow-up Verluste

Bis einschließlich Woche 74 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen in beiden Behandlungsarmen über 70 %, danach sinken die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen

gleichermaßen stark ab. Fehlende Beobachtungen lassen sich zu einem großen Teil durch das Versterben der Patient:innen erklären.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS, befindet sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-40: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Pembrolizumab vs. Placebo	
					Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen						
Erschöpfung						
Pembrolizumab	496	472	30,0 (22,6)	-3,7 (1,1)	1,21	-
Placebo	499	492	30,5 (22,1)	-5,0 (1,1)	[-0,69; 3,12]	-
Übelkeit und Erbrechen						
Pembrolizumab	496	472	6,0 (14,1)	-2,0 (0,5)	0,68	-
Placebo	499	492	6,7 (14,8)	-2,7 (0,5)	[-0,25; 1,60]	-
Schmerzen						
Pembrolizumab	496	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	0,09	-
Placebo	499	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	[-1,93; 2,10]	-
Dyspnoe						
Pembrolizumab	496	466	29,3 (26,6)	-5,0 (1,2)	1,05	-
Placebo	499	490	32,0 (28,2)	-6,1 (1,2)	[-1,11; 3,21]	-
Schlaflosigkeit						
Pembrolizumab	496	471	19,5 (26,2)	-0,0 (1,2)	-0,29	-
Placebo	499	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	[-2,48; 1,90]	-
Appetitverlust						
Pembrolizumab	496	469	10,7 (19,5)	-2,3 (1,0)	2,23	0,11
Placebo	499	489	14,1 (23,1)	-4,5 (1,0)	[0,45; 4,00]	[0,02; 0,20]
Verstopfung						
Pembrolizumab	496	473	13,7 (24,3)	-2,6 (1,0)	0,98	-
Placebo	498	492	12,0 (22,0)	-3,6 (1,0)	[-0,76; 2,72]	-
Diarrhö						
Pembrolizumab	496	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	1,25	-
Placebo	499	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	[-0,25; 2,75]	-
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen						
Dyspnoe						
Pembrolizumab	495	465	24,0 (19,0)	-1,5 (0,9)	0,75	-
Placebo	499	484	24,9 (20,1)	-2,2 (0,9)	[-0,89; 2,39]	-

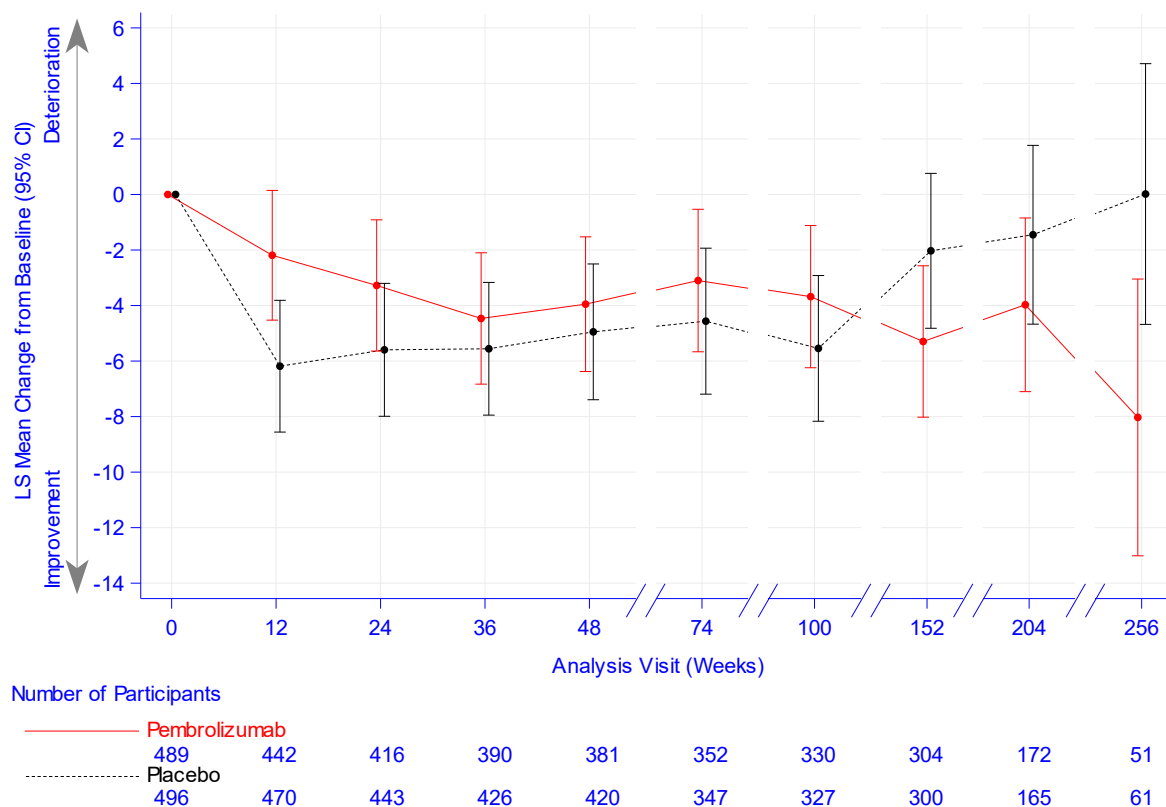
Studie: KEYNOTE 091 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Pembrolizumab vs. Placebo	
					Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
Husten						
Pembrolizumab	495	471	26,3 (23,9)	-3,6 (1,1)	0,16	-
Placebo	499	488	26,9 (23,5)	-3,7 (1,1)	[-1,79; 2,11]	-
Hämoptoe						
Pembrolizumab	495	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	0,09	-
Placebo	499	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	[-0,29; 0,47]	-
Mundschmerzen						
Pembrolizumab	495	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	0,76	-
Placebo	499	488	5,1 (15,1)	-0,5 (0,7)	[-0,38; 1,90]	-
Dysphagie						
Pembrolizumab	495	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	0,21	-
Placebo	499	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	[-0,80; 1,22]	-
Periphere Neuropathie						
Pembrolizumab	494	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	0,84	-
Placebo	498	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	[-1,56; 3,25]	-
Alopezie						
Pembrolizumab	495	466	26,4 (33,0)	-19,9 (0,8)	0,65	-
Placebo	499	484	26,5 (33,0)	-20,6 (0,8)	[-0,74; 2,05]	-
Schmerzen (Brust)						
Pembrolizumab	494	467	13,6 (20,9)	-2,9 (0,9)	-0,21	-
Placebo	499	485	13,8 (22,3)	-2,6 (0,9)	[-1,85; 1,42]	-
Schmerzen (Arm/Schulter)						
Pembrolizumab	495	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	1,04	-
Placebo	499	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	[-0,88; 2,95]	-
Schmerzen (andere)						
Pembrolizumab	494	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	0,69	-
Placebo	498	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	[-1,54; 2,92]	-
EQ-5D						
EQ-5D VAS						
Pembrolizumab	493	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	-0,82	-
Placebo	499	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	[-2,41; 0,76]	-
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023						
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie						
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen						
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen						
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.						
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt						
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala						

In der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei der Symptomskala Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Für diese Symptomskala liegt das 95 %-KI zu Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer

in einem irrelevanten Bereich liegt. Für alle übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-40; Abbildung 9 bis Abbildung 16).

In der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-LC13 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-40; Abbildung 17 bis Abbildung 26).

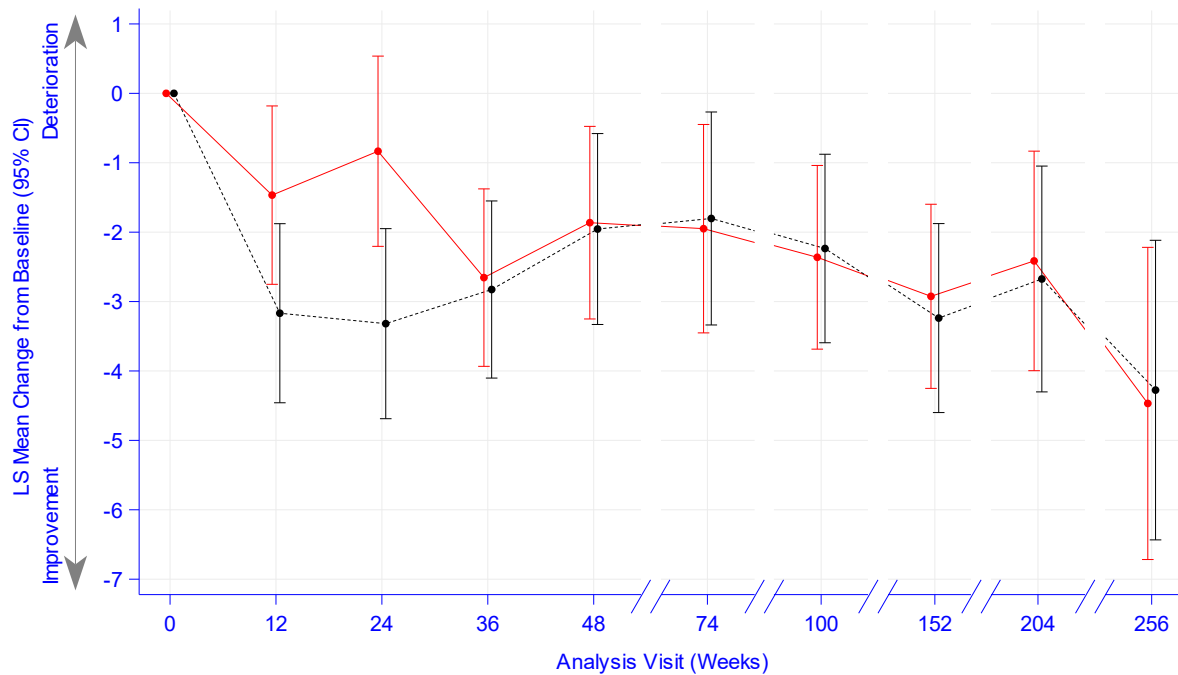
In der MMRM-Auswertung der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-40; Abbildung 27).



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 9: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



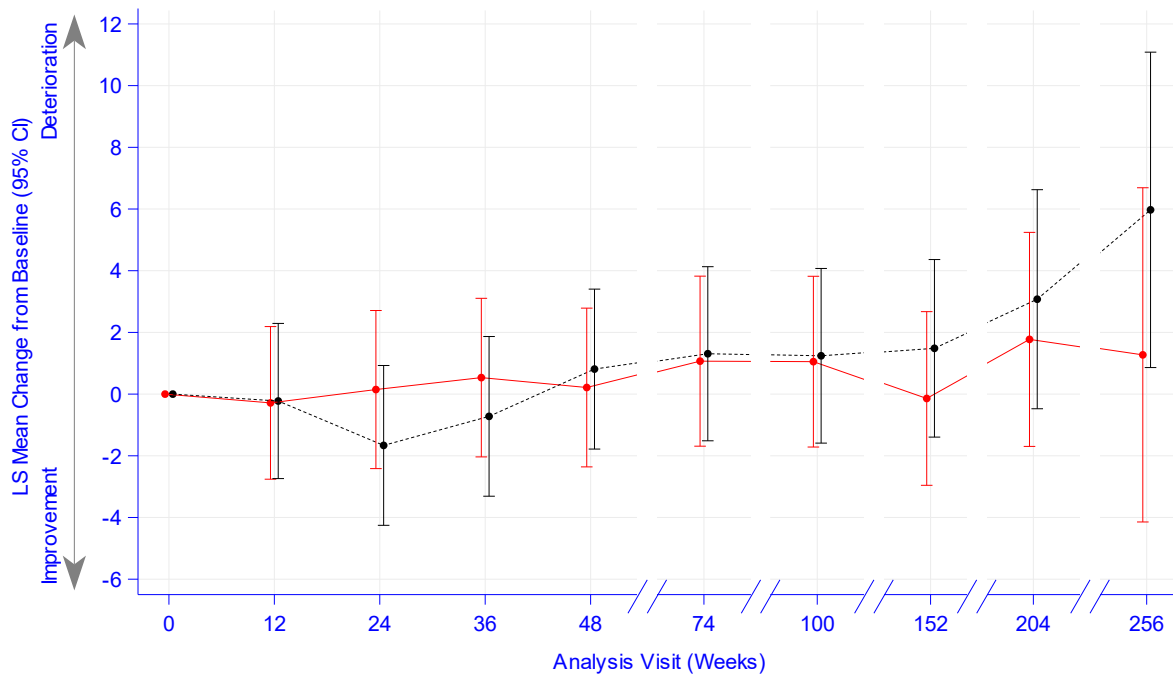
Number of Participants

	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
— Pembrolizumab	489	442	416	390	382	352	331	303	171	51
- - - Placebo	496	471	442	426	420	347	326	300	165	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 10: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



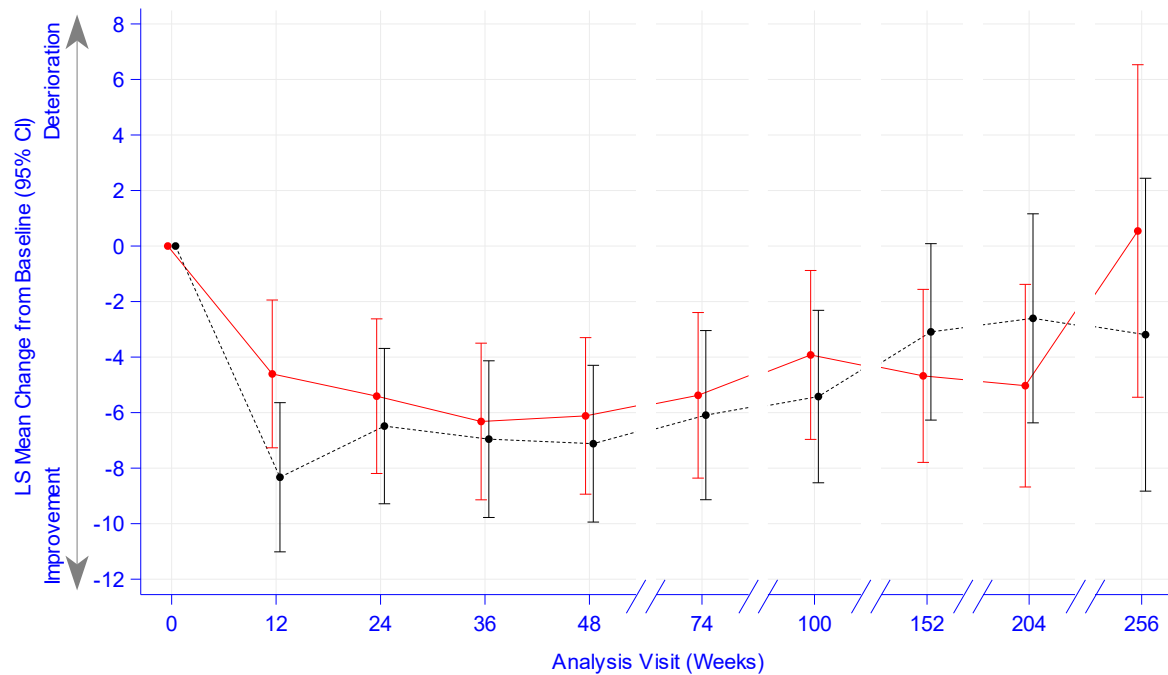
Number of Participants

— Pembrolizumab	490	446	417	390	383	352	330	303	171	51
- - - Placebo	497	472	443	428	421	348	329	301	165	61

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 11: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



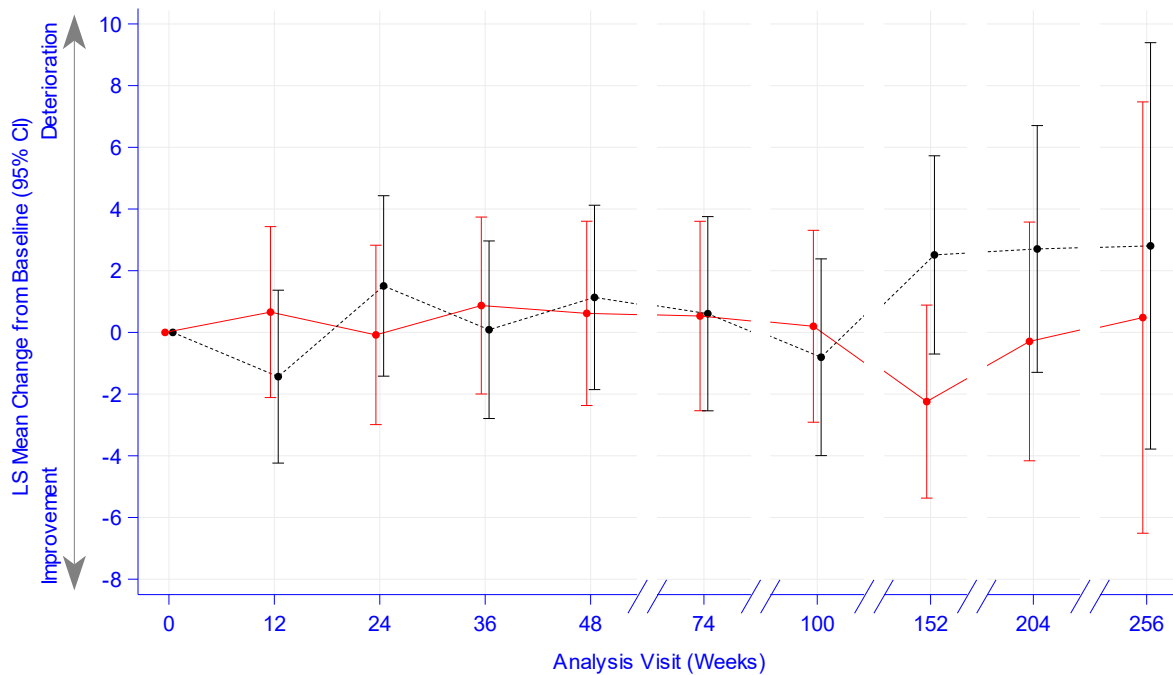
Number of Participants

Week	Pembrolizumab	Placebo
0	484	494
12	436	469
24	410	438
36	385	423
48	379	418
74	349	344
100	327	324
152	301	299
204	171	165
256	50	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



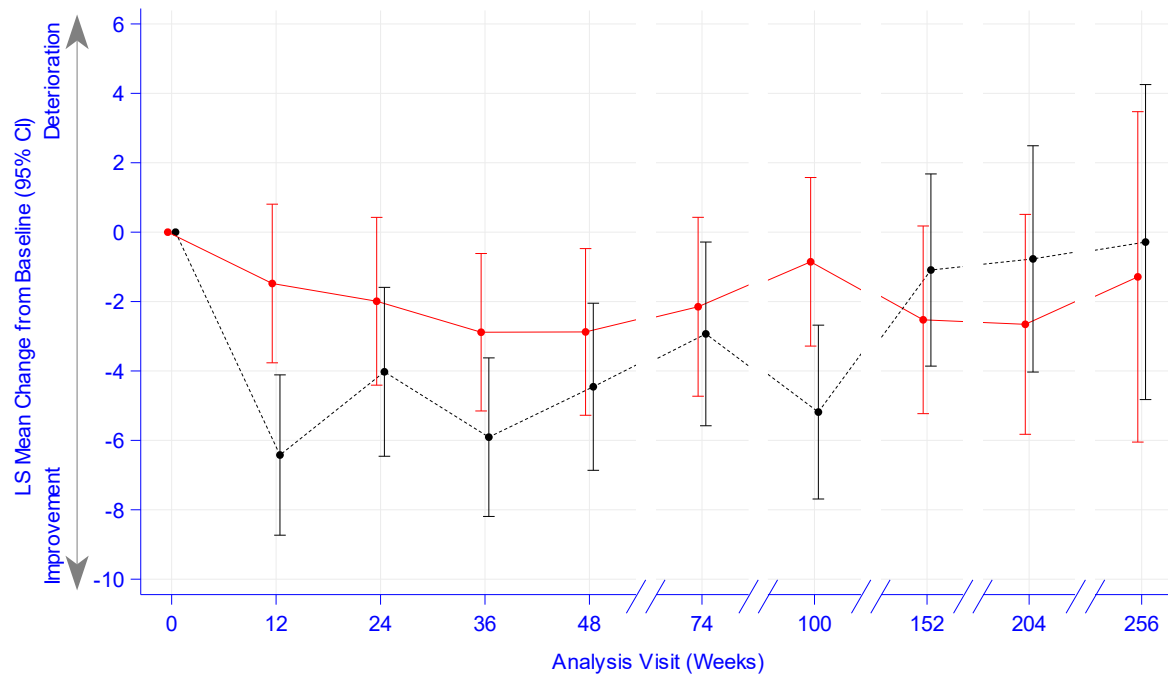
Number of Participants

	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
Pembrolizumab	487	440	411	387	381	351	330	302	171	51
Placebo	496	471	441	424	420	347	325	299	164	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



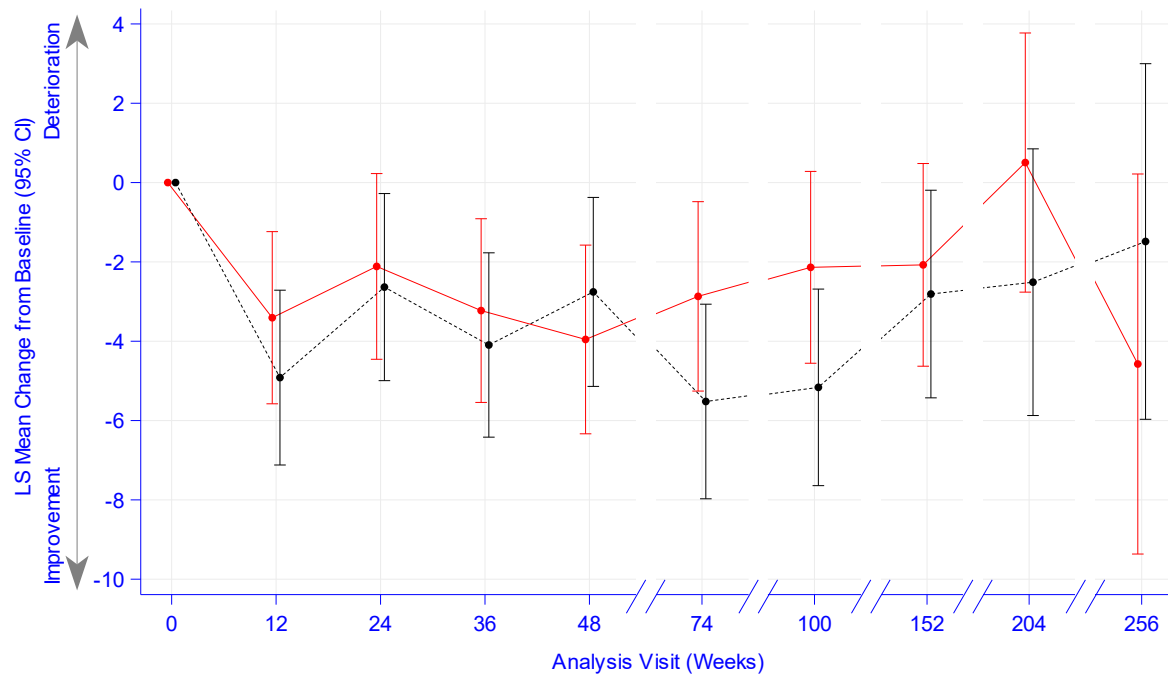
Number of Participants

— Pembrolizumab	486	438	414	387	380	351	329	302	171	51
- - - Placebo	493	468	439	422	417	343	324	298	164	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



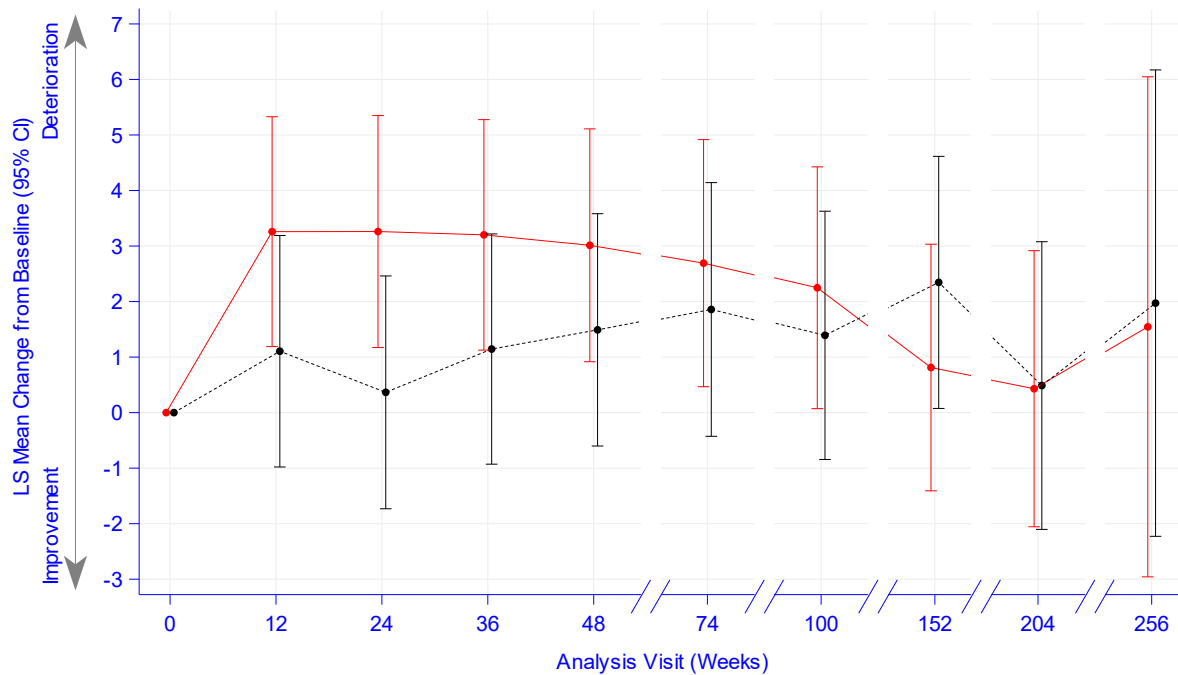
Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
Pembrolizumab	489	442	415	387	381	349	330	301	170	51
Placebo	495	470	442	425	420	345	327	300	164	61

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



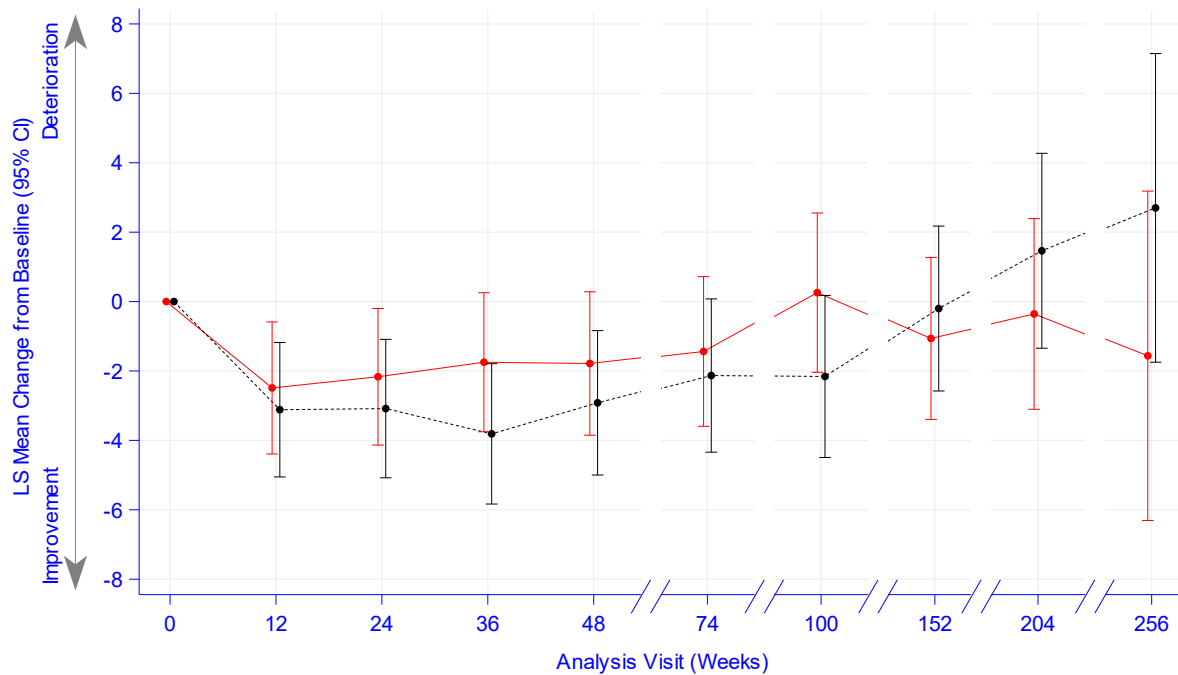
Number of Participants

— Pembrolizumab	486	439	410	386	377	348	327	298	168	50
- - - - - Placebo	494	466	438	424	417	345	325	299	162	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Diarrhea

Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



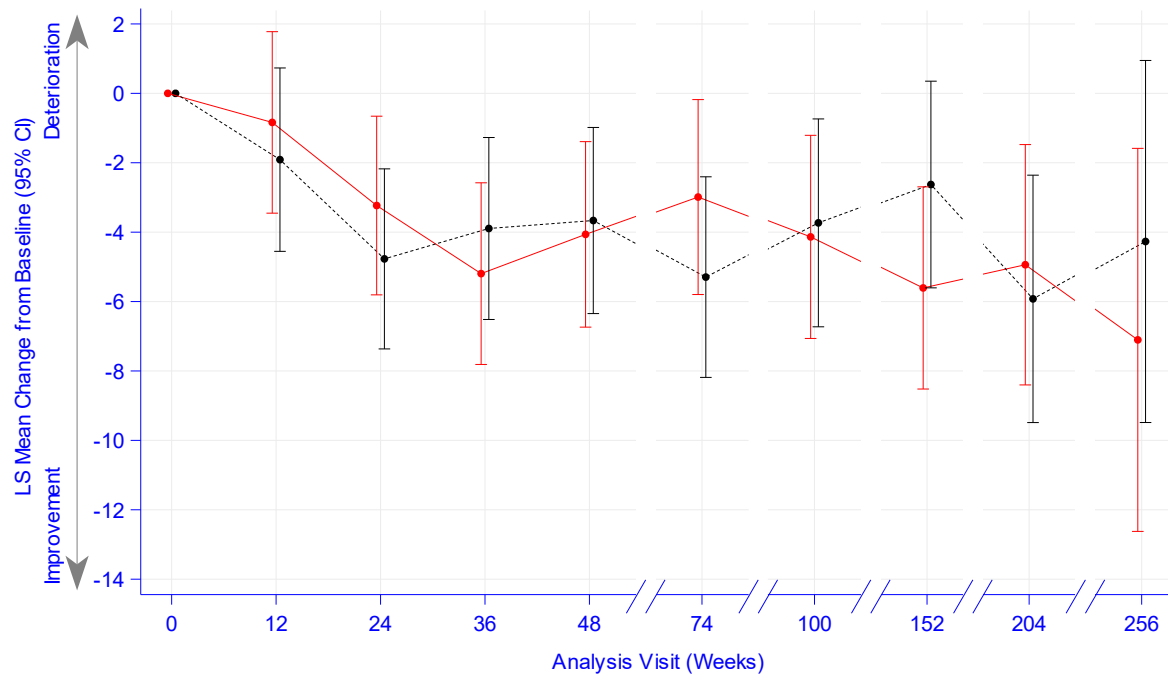
Number of Participants

— Pembrolizumab	481	434	400	374	372	340	316	294	163	51
- - - Placebo	489	461	428	411	411	331	318	295	161	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoea

Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



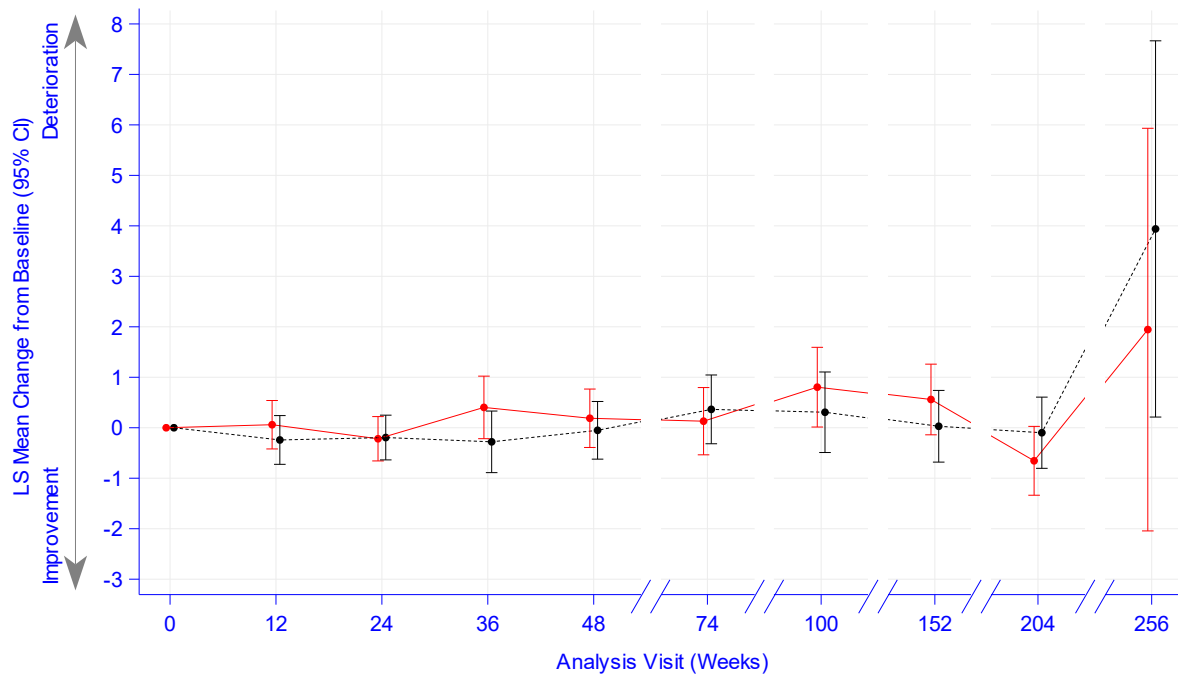
Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
Pembrolizumab	487	441	409	384	381	348	325	299	168	51
Placebo	493	465	436	421	415	339	323	297	161	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Coughing

Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



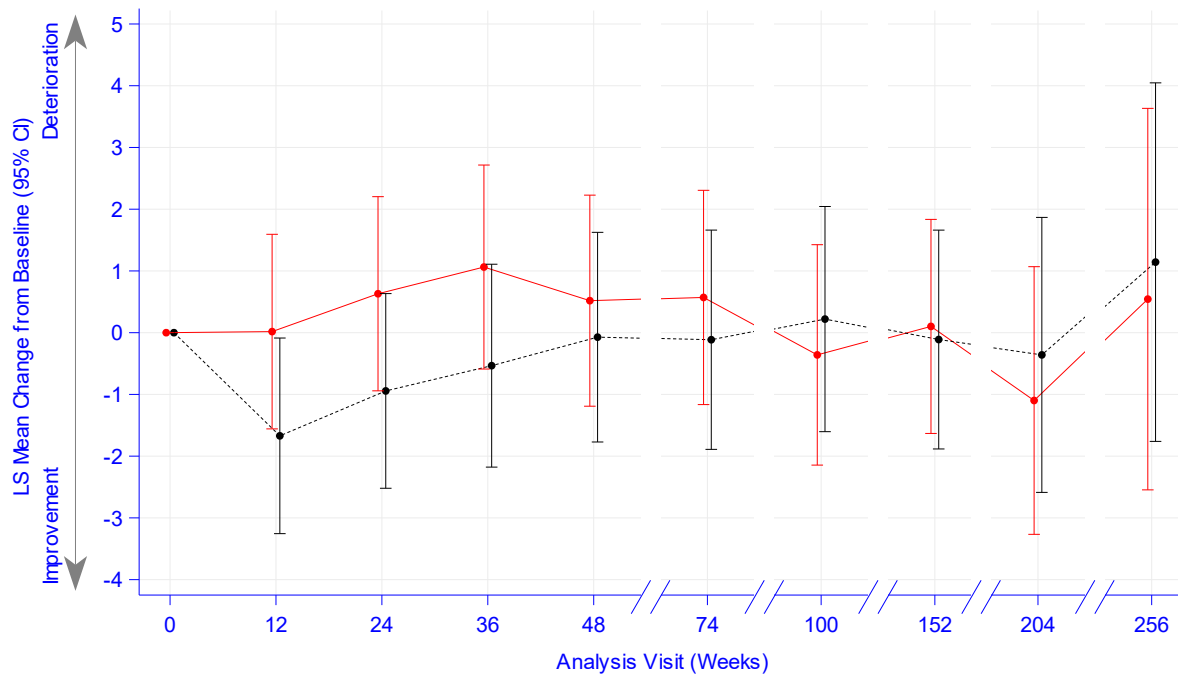
Number of Participants

— Pembrolizumab	488	440	410	386	381	347	323	298	168	51
- - - Placebo	493	465	435	418	415	338	322	297	163	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Haemoptysis

Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



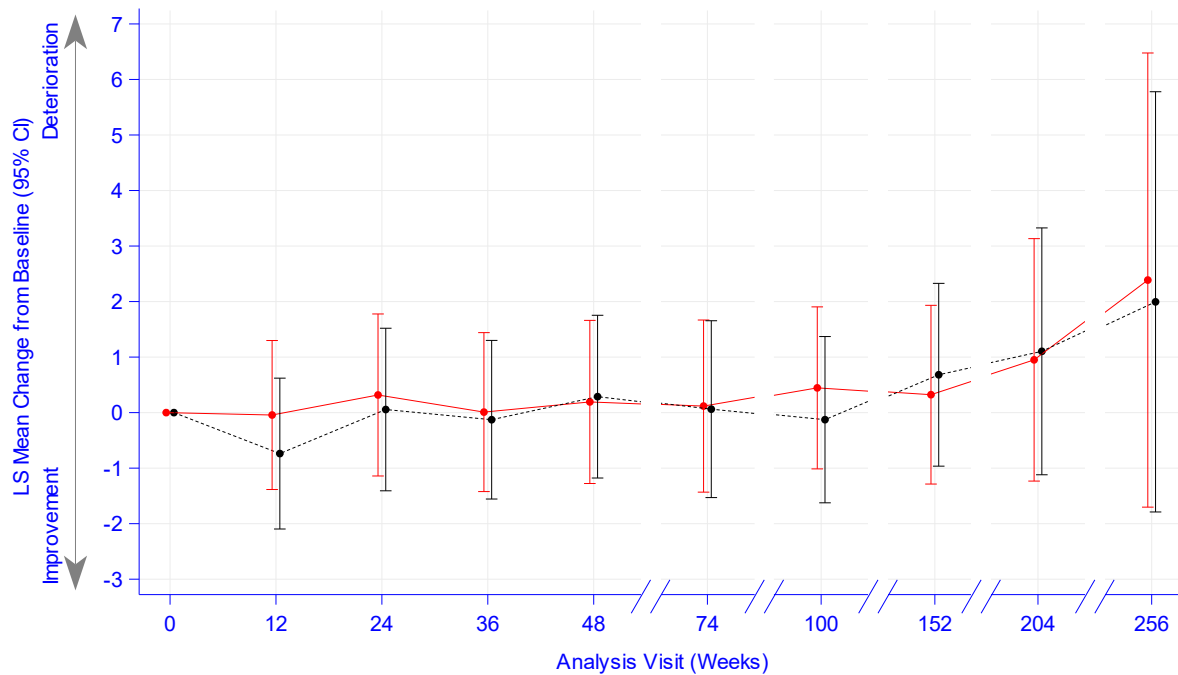
Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab	Placebo
0	487	494
12	439	466
24	410	436
36	383	420
48	379	415
74	346	338
100	324	323
152	298	297
204	167	163
256	51	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Sore Mouth

Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



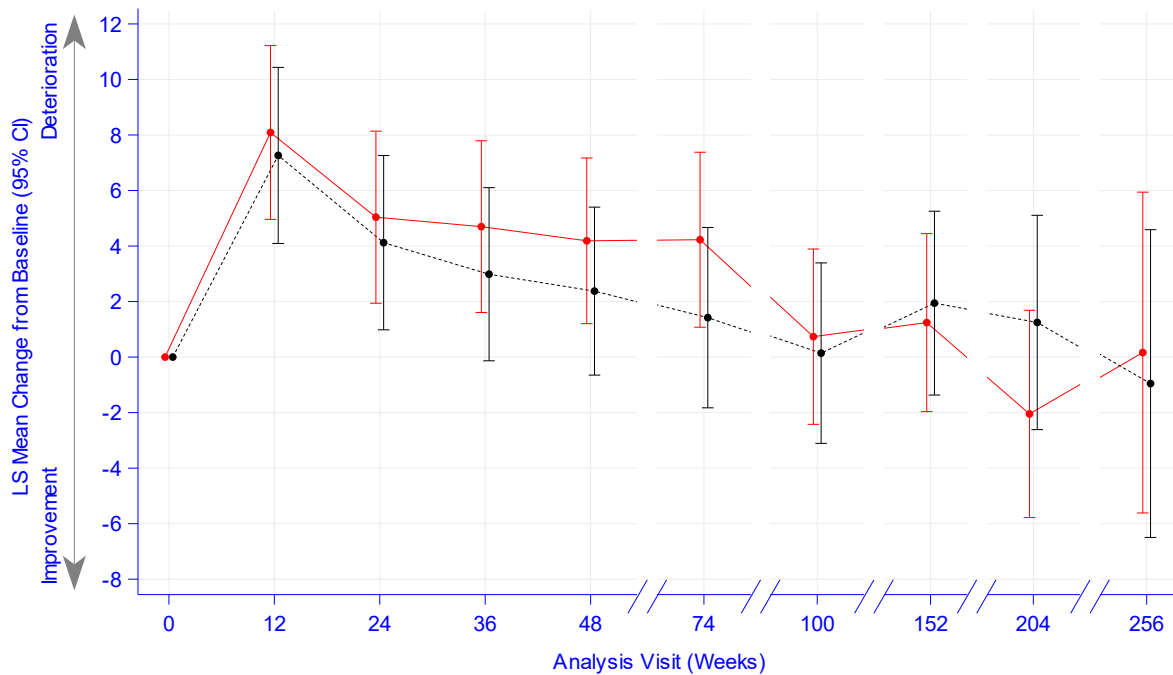
Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab	Placebo
0	487	492
12	441	464
24	410	432
36	384	419
48	379	414
74	348	338
100	324	322
152	299	297
204	167	163
256	51	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Dysphagia

Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



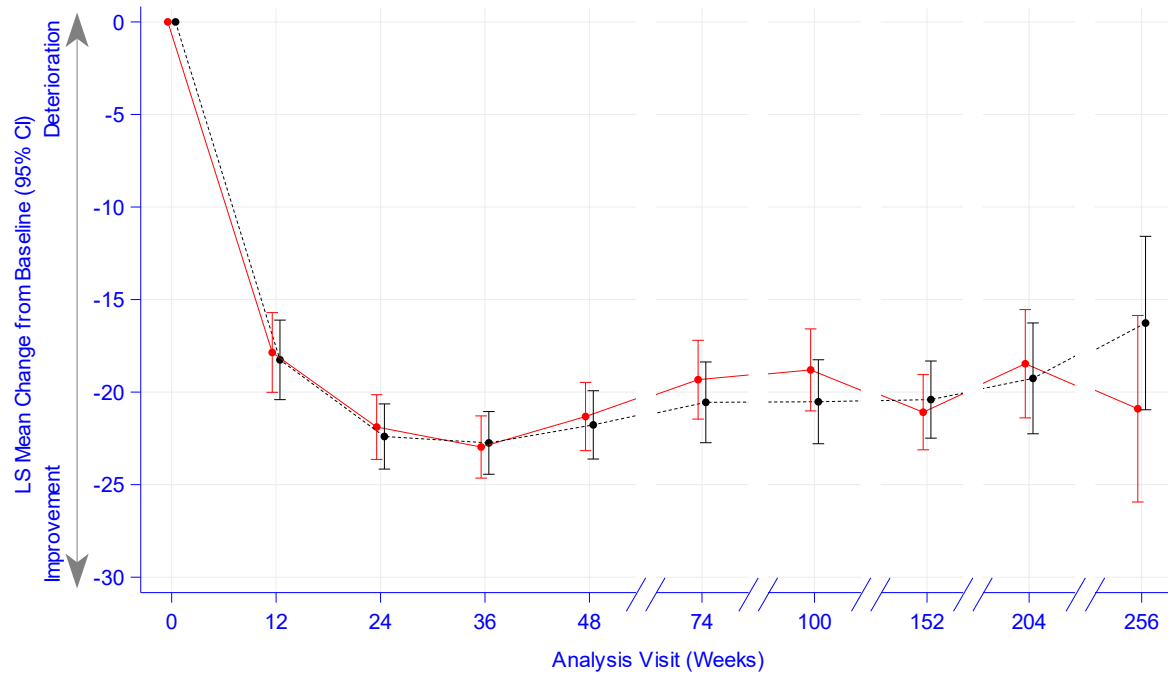
Number of Participants

— Pembrolizumab	486	438	411	382	380	348	325	300	168	51
- - - Placebo	489	460	433	417	412	337	320	293	161	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Peripheral Neuropathy

Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



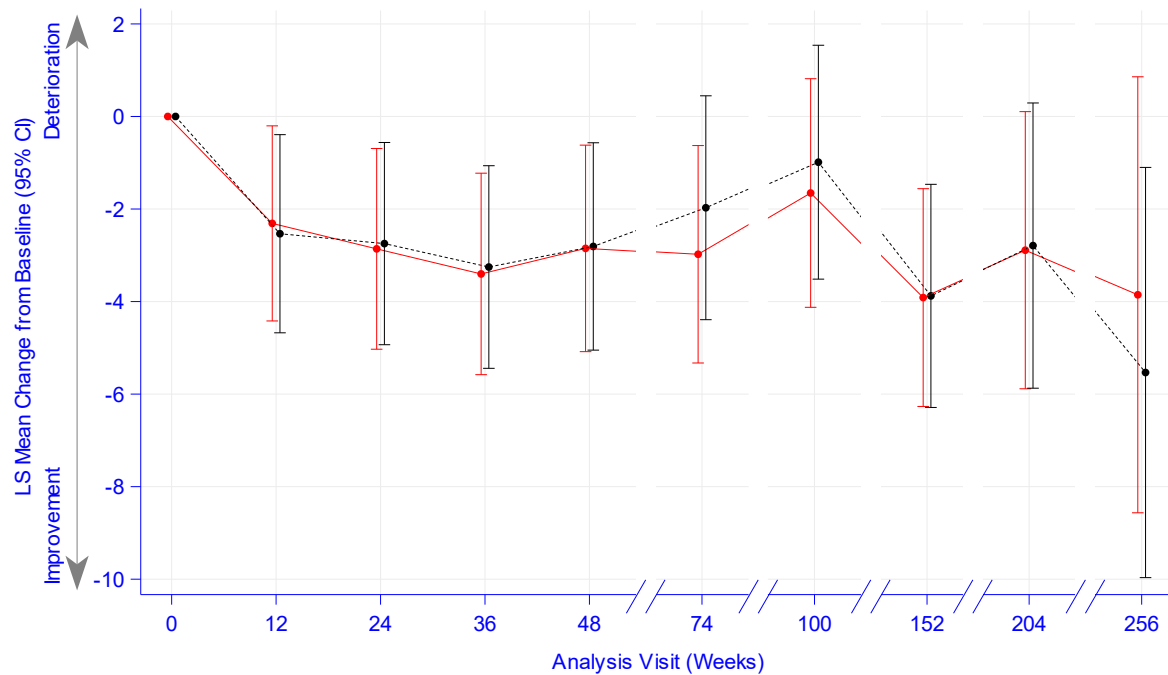
Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
Pembrolizumab	483	436	404	378	375	343	321	296	166	50
Placebo	489	462	432	416	412	336	316	294	161	58

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EORTC QLQ-LC13 Alopecia

Abbildung 23: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



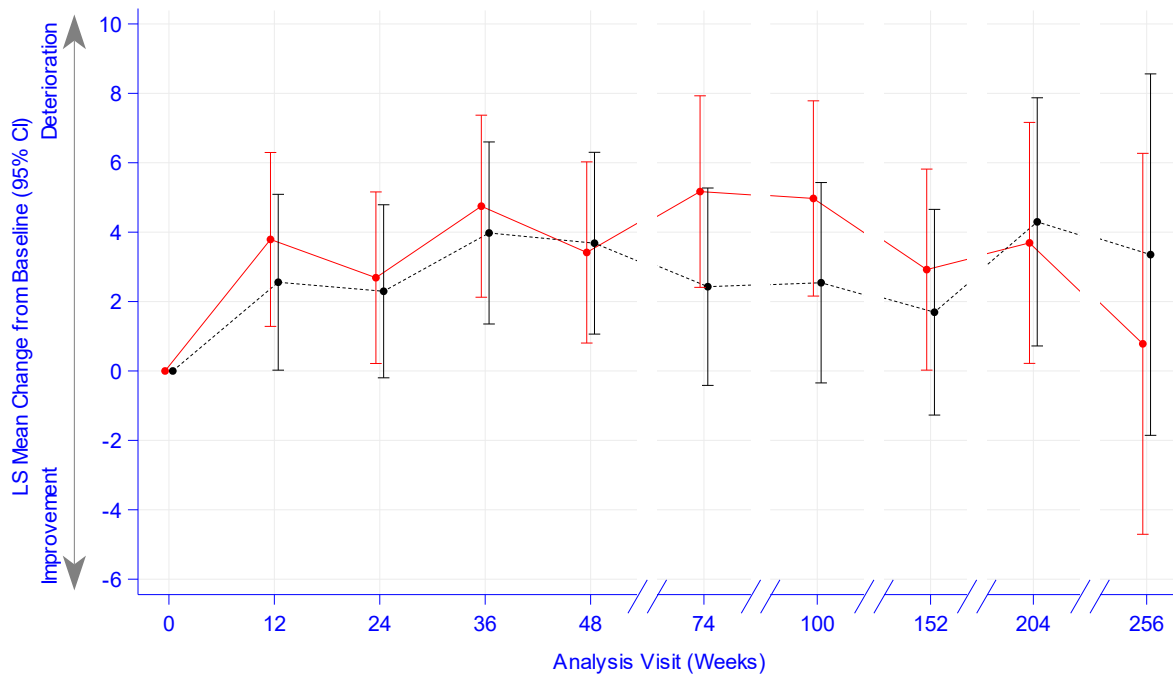
Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
Pembrolizumab	484	441	404	382	378	347	321	297	167	51
Placebo	490	461	433	415	412	336	319	295	163	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Pain in Chest

Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



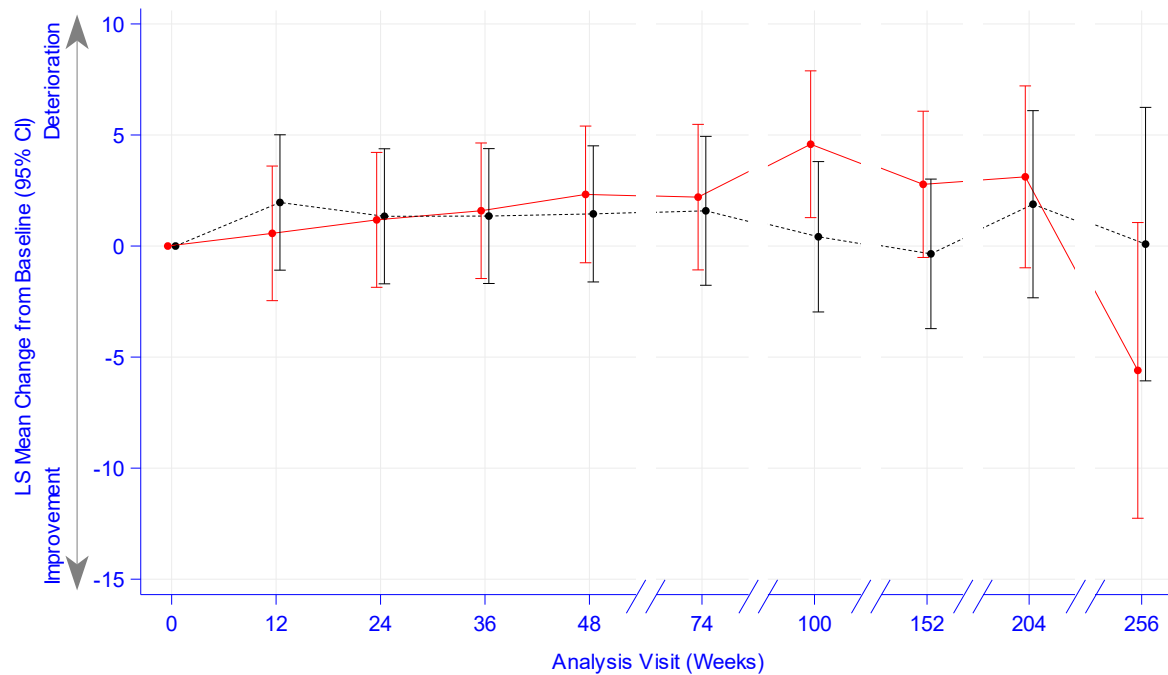
Number of Participants

—●—	Pembrolizumab									
	483	437	406	378	377	344	320	295	165	51
- - -●- - -	Placebo									
	491	463	433	416	412	334	316	294	160	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Pain in Arm or Shoulder

Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



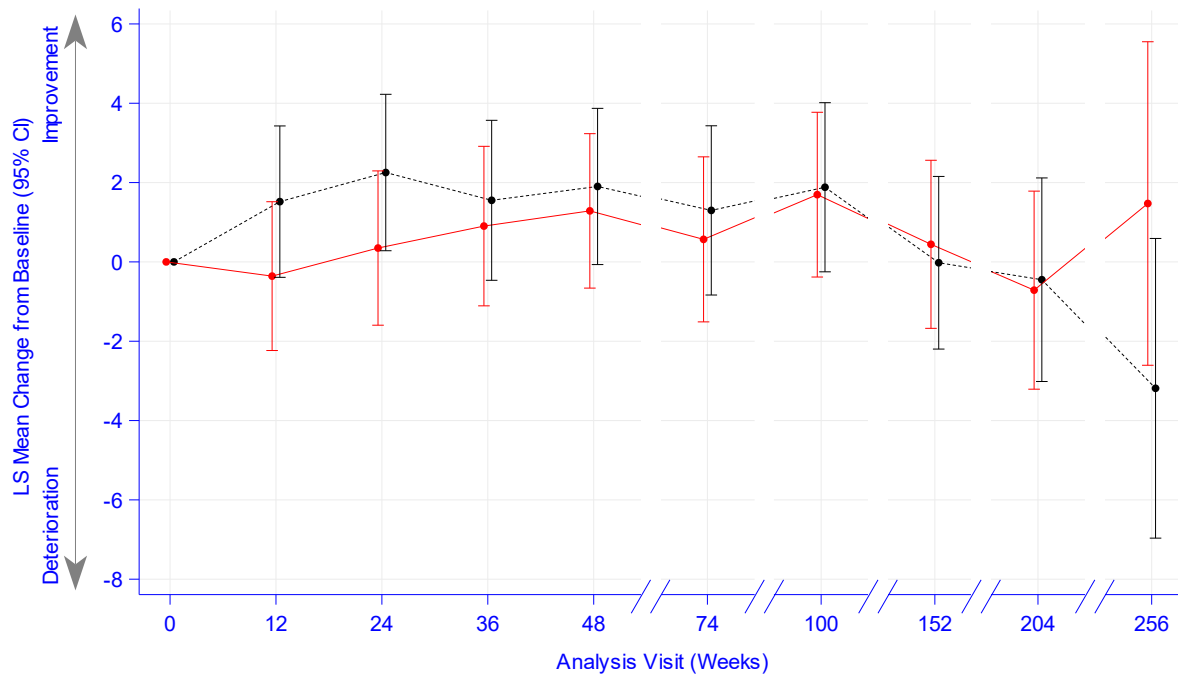
Number of Participants

	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
— Pembrolizumab	469	399	372	344	348	315	297	273	150	44
- - - Placebo	472	420	395	379	383	308	292	269	145	53

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-LC13 Pain in Other Parts

Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13



Number of Participants

— Pembrolizumab	472	419	394	366	366	334	321	292	157	45
- - - Placebo	476	443	415	404	396	329	311	283	152	56

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
EQ-5D VAS

Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; LS: Least Squares; VAS: Visuelle Analogskala

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu fünf verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (90) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p>Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline (least square means) unter Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen ($p < 0,05$) werden zudem jeweils die SMWD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Zusätzlich erfolgt auf Grundlage eines ANCOVA-Modells für Messwiederholungen eine grafische Darstellung der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn (innerhalb von zwölf Wochen vor Randomisierung), alle zwölf Wochen im ersten Jahr nach Randomisierung (zu Woche 12, 24, 36, 48), alle sechs Monate im zweiten Jahr (zu Woche 74, 100) sowie dann bis zum fünften Jahr jährlich (zu Woche 152, 204, 256) erhoben. Die Daten wurden unabhängig vom Progressionsstatus der Patient:innen erhoben. Nach dem fünften Jahr war keine weitere Erhebung erforderlich.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie
ANCOVA: Kovarianzanalyse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 091						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinien durchgeführt. Die FAS-Population umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population mit adjuvanter Chemotherapie gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen sicherzustellen, umfasst die FAS-Population alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen ebenfalls nicht vor.

Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 98 %. Des Weiteren liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens vor.

Follow-up-Verluste

Bis einschließlich Woche 74 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Danach sanken die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen gleichermaßen stark ab. Fehlende Beobachtungen lassen sich zu einem großen Teil durch das Versterben der Patient:innen erklären.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, befindet sich in Anhang 4-G.

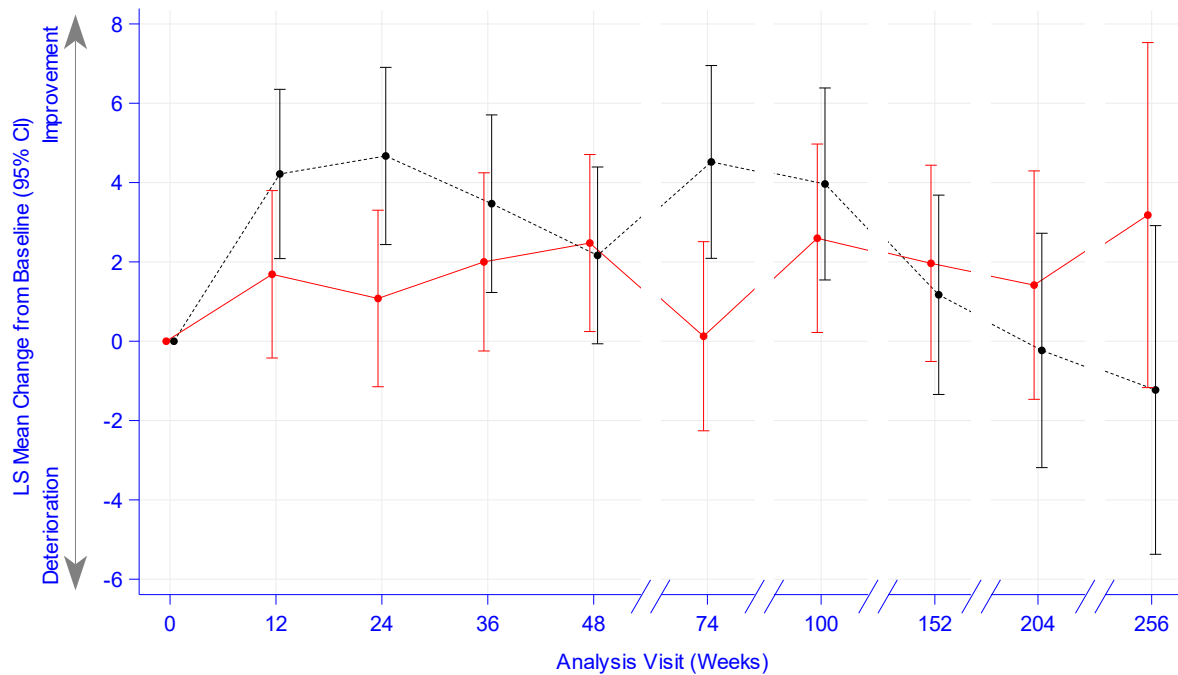
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-43: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Pembrolizumab vs. Placebo	
					Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus						
Pembrolizumab	496	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	-1,57	-
Placebo	499	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	[-3,25; 0,11]	-
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion						
Pembrolizumab	496	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	0,22	-
Placebo	499	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	[-1,27; 1,71]	-
Rollenfunktion						
Pembrolizumab	496	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	-1,66	-
Placebo	499	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	[-3,80; 0,47]	-
Emotionale Funktion						
Pembrolizumab	496	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	-0,03	-
Placebo	499	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	[-1,69; 1,63]	-
Kognitive Funktion						
Pembrolizumab	496	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	-0,14	-
Placebo	499	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	[-1,65; 1,38]	-
Soziale Funktion						
Pembrolizumab	496	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	-2,07	-0,10
Placebo	499	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	[-4,14; -0,01]	[-0,20; -0,00]
<p>a: Datenschnitt: 24. Januar 2023</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen</p> <p>d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>						

In der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich in der Funktionskala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für alle übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-43; Abbildung 28 bis Abbildung 33).



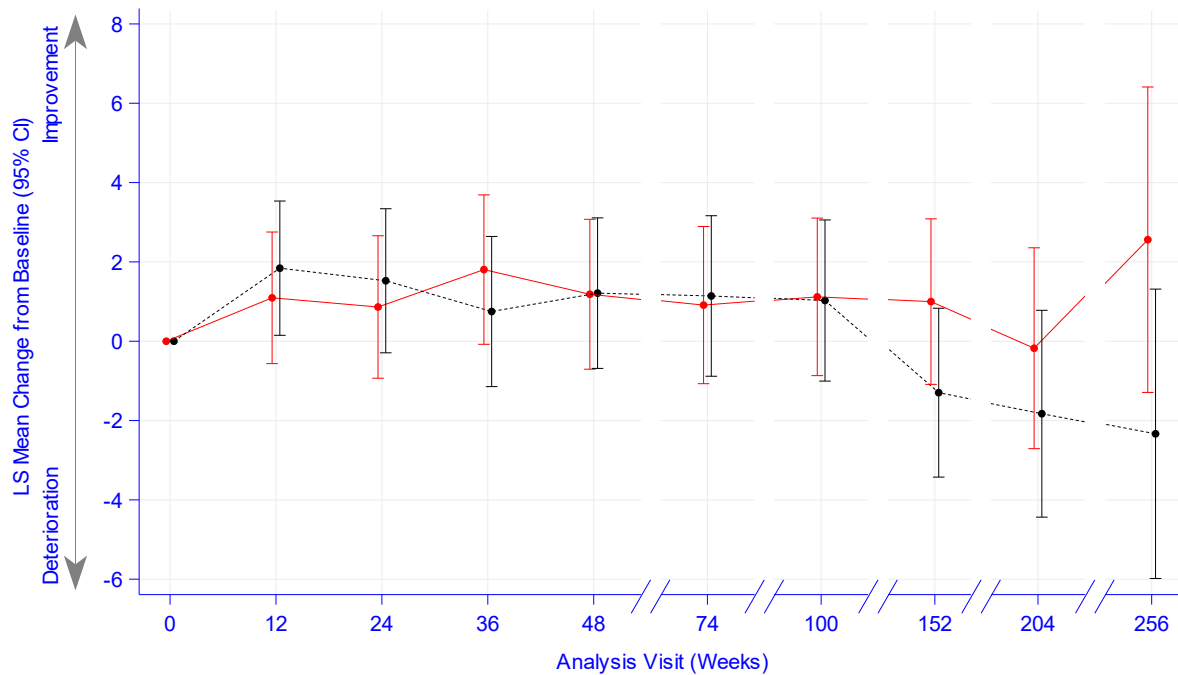
Number of Participants

—	Pembrolizumab									
	484	438	409	382	376	346	325	298	168	51
- - -	Placebo									
	496	467	438	426	419	347	327	300	162	60

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 28: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QoL: Lebensqualität



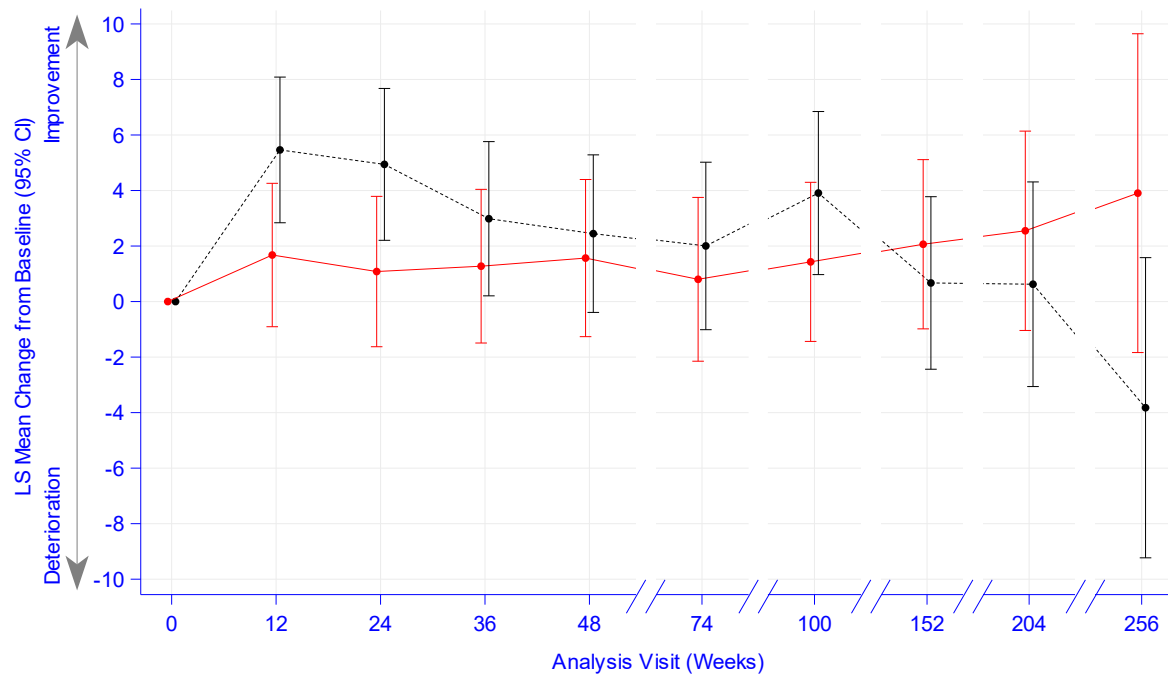
Number of Participants

	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
Pembrolizumab	489	442	416	390	381	351	330	304	172	51
Placebo	498	473	444	428	422	348	327	301	164	61

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 29: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



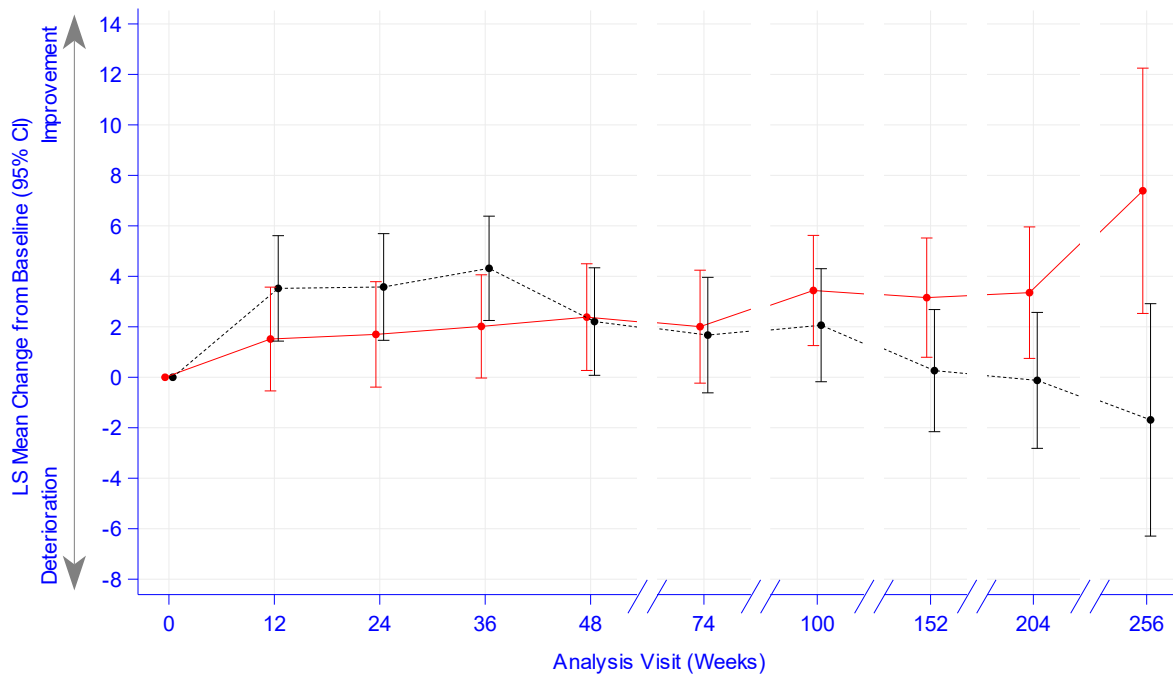
Number of Participants

	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
— Pembrolizumab	488	443	416	388	381	351	330	302	170	51
- - - Placebo	497	471	442	426	420	347	326	302	165	61

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 30: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



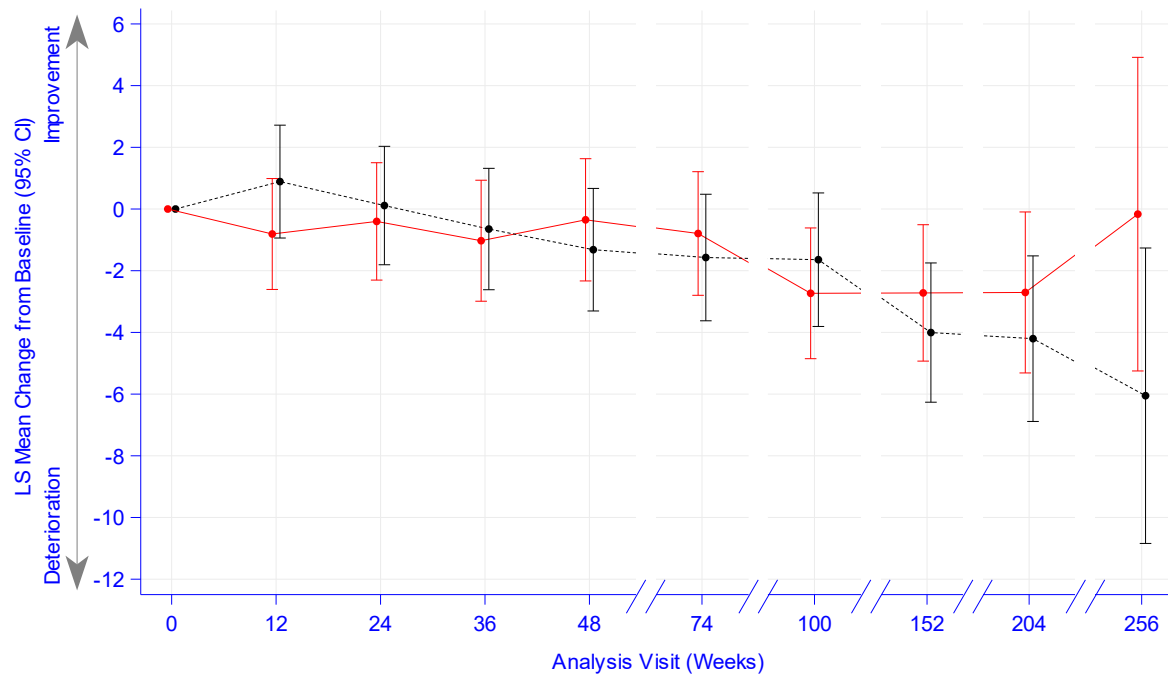
Number of Participants

	0	12	24	36	48	74	100	152	204	256
— Pembrolizumab	488	442	412	387	379	348	328	301	169	51
- - - Placebo	495	468	439	426	418	346	327	298	162	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

Abbildung 31: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



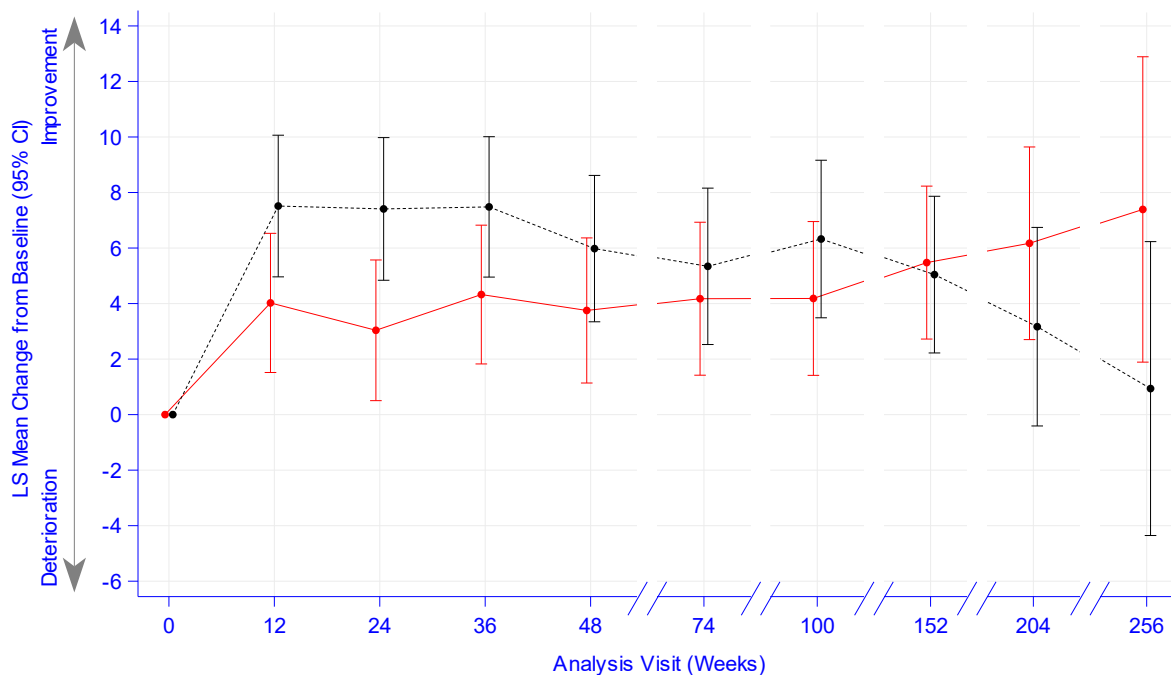
Number of Participants

— Pembrolizumab	488	442	412	387	379	348	328	301	169	51
- - - Placebo	496	469	440	427	419	347	327	299	162	59

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 32: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30



Number of Participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab	Placebo
0	488	496
12	442	469
24	412	440
36	386	427
48	379	419
74	347	347
100	328	326
152	300	298
204	170	162
256	51	58

Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 33: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 091

CI: Konfidenzintervall; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; LS: Least Squares; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten – RCT**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von einem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.
APaT: All-Participants-as-Treated; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel Methode; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 091						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten erfolgte verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist somit als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo	
	Pembrolizumab (N ^b = 496)	Placebo (N ^b =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Unerwünschtes Ereignis	475 (95,8)	454 (91,0)	1,05 [1,02; 1,09]	0,002
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	127 (25,6)	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17]	<0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse ^e	170 (34,3)	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62]	0,003
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	103 (20,8)	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29]	<0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
e: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,05 [1,02; 1,09]; p = 0,002) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-46).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,30; 2,17]; p < 0,001) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-46).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,62]; $p = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-46)

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,57 [2,41; 5,29]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-46).

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-44 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird auf Ebene von SOC bzw. PT deskriptiv berichtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel Methode; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 091						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) erfolgte verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wurde innerhalb der APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ergänzend dargestellt. Die Systematik zur Darstellung des Endpunkts im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-5 beschriebenen Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Pembrolizumab (N ^c = 496)	Placebo (N ^c =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (7,1)	27 (5,4)	1,30 [0,80; 2,12]	0,283	0,590
Anaemie	20 (4,0)	16 (3,2)	1,26 [0,66; 2,40]	0,486	n.s.
Herzkrankungen	32 (6,5)	29 (5,8)	1,11 [0,68; 1,81]	0,674	0,833
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (4,0)	22 (4,4)	0,91 [0,51; 1,65]	0,768	0,870
Tinnitus	4 (0,8)	11 (2,2)	0,37 [0,12; 1,14]	0,071	n.s.
Endokrine Erkrankungen	138 (27,8)	40 (8,0)	3,47 [2,50; 4,82]	<0,001	<0,001
Nebenniereninsuffizienz	10 (2,0)	0	21,13 [1,24; 359,55]	0,001	0,001
Hyperthyreose	55 (11,1)	16 (3,2)	3,46 [2,01; 5,95]	<0,001	<0,001
Hypothyreose	100 (20,2)	24 (4,8)	4,19 [2,73; 6,43]	<0,001	<0,001
Augenerkrankungen	39 (7,9)	31 (6,2)	1,27 [0,80; 1,99]	0,309	0,590
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	216 (43,5)	175 (35,1)	1,24 [1,06; 1,45]	0,006	0,043
Abdominalschmerz	12 (2,4)	14 (2,8)	0,86 [0,40; 1,85]	0,703	n.s.
Kolitis	14 (2,8)	5 (1,0)	2,82 [1,02; 7,76]	0,036	n.s.
Verstopfung	28 (5,6)	32 (6,4)	0,88 [0,54; 1,44]	0,611	n.s.
Diarrhoe	95 (19,2)	71 (14,2)	1,35 [1,02; 1,78]	0,037	n.s.
Mundtrockenheit	14 (2,8)	4 (0,8)	3,52 [1,17; 10,62]	0,017	n.s.
Dyspepsie	17 (3,4)	13 (2,6)	1,32 [0,65; 2,68]	0,448	n.s.
Gastritis	10 (2,0)	3 (0,6)	3,35 [0,93; 12,11]	0,050	n.s.
Gastroesophageale Refluxerkrankung	16 (3,2)	16 (3,2)	1,01 [0,51; 1,99]	0,986	n.s.
Übelkeit	43 (8,7)	33 (6,6)	1,31 [0,85; 2,03]	0,222	n.s.
Stomatitis	17 (3,4)	18 (3,6)	0,95 [0,50; 1,82]	0,878	n.s.
Erbrechen	21 (4,2)	17 (3,4)	1,24 [0,66; 2,33]	0,496	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	183 (36,9)	180 (36,1)	1,02 [0,87; 1,21]	0,788	0,870
Asthenie	35 (7,1)	30 (6,0)	1,17 [0,73; 1,88]	0,505	n.s.
Erschöpfung	85 (17,1)	78 (15,6)	1,10 [0,83; 1,45]	0,521	n.s.
Grippeähnliche Erkrankung	27 (5,4)	32 (6,4)	0,85 [0,52; 1,40]	0,518	n.s.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13 (2,6)	22 (4,4)	0,59 [0,30; 1,17]	0,126	n.s.
Oedem peripher	13 (2,6)	20 (4,0)	0,65 [0,33; 1,30]	0,222	n.s.
Fieber	29 (5,8)	32 (6,4)	0,91 [0,56; 1,48]	0,710	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (4,6)	13 (2,6)	1,78 [0,91; 3,47]	0,086	0,320
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	218 (44,0)	193 (38,7)	1,14 [0,98; 1,32]	0,091	0,320
Bronchitis	23 (4,6)	22 (4,4)	1,05 [0,59; 1,86]	0,863	n.s.
Infektion der unteren Atemwege	11 (2,2)	13 (2,6)	0,85 [0,39; 1,88]	0,691	n.s.
Nasopharyngitis	45 (9,1)	27 (5,4)	1,68 [1,06; 2,66]	0,026	n.s.
Pneumonie	25 (5,0)	23 (4,6)	1,09 [0,63; 1,90]	0,751	n.s.
Atemwegsinfektion	10 (2,0)	5 (1,0)	2,01 [0,69; 5,84]	0,190	n.s.
Rhinitis	14 (2,8)	8 (1,6)	1,76 [0,75; 4,16]	0,191	n.s.

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Pembrolizumab (N ^c = 496)	Placebo (N ^c =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b					
Infektion der oberen Atemwege	45 (9,1)	44 (8,8)	1,03 [0,69; 1,53]	0,888	n.s.
Harnwegsinfektion	23 (4,6)	22 (4,4)	1,05 [0,59; 1,86]	0,863	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (9,3)	61 (12,2)	0,76 [0,53; 1,09]	0,133	0,400
Sturz	10 (2,0)	10 (2,0)	1,01 [0,42; 2,40]	0,989	n.s.
Untersuchungen	227 (45,8)	242 (48,5)	0,94 [0,83; 1,08]	0,388	0,673
Alaninaminotransferase erhöht	40 (8,1)	30 (6,0)	1,34 [0,85; 2,12]	0,206	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	36 (7,3)	26 (5,2)	1,39 [0,85; 2,27]	0,182	n.s.
Kreatinin im Blut erhöht	31 (6,3)	30 (6,0)	1,04 [0,64; 1,69]	0,876	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (2,2)	8 (1,6)	1,38 [0,56; 3,41]	0,479	n.s.
Gewicht erniedrigt	25 (5,0)	24 (4,8)	1,05 [0,61; 1,81]	0,867	n.s.
Gewicht erhöht	123 (24,8)	147 (29,5)	0,84 [0,69; 1,03]	0,098	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	108 (21,8)	95 (19,0)	1,14 [0,89; 1,46]	0,284	0,590
Appetit vermindert	31 (6,3)	25 (5,0)	1,25 [0,75; 2,08]	0,396	n.s.
Hyperkalzaemie	10 (2,0)	5 (1,0)	2,01 [0,69; 5,84]	0,190	n.s.
Hyperglykaemie	17 (3,4)	12 (2,4)	1,43 [0,69; 2,95]	0,338	n.s.
Hyperkaliaemie	13 (2,6)	17 (3,4)	0,77 [0,38; 1,57]	0,469	n.s.
Hyperurikaemie	11 (2,2)	13 (2,6)	0,85 [0,39; 1,88]	0,691	n.s.
Hyponatriaemie	11 (2,2)	8 (1,6)	1,38 [0,56; 3,41]	0,479	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	173 (34,9)	163 (32,7)	1,07 [0,90; 1,27]	0,461	0,673
Arthralgie	88 (17,7)	64 (12,8)	1,38 [1,03; 1,86]	0,031	n.s.
Arthritis	11 (2,2)	8 (1,6)	1,38 [0,56; 3,41]	0,479	n.s.
Rueckenschmerzen	38 (7,7)	38 (7,6)	1,01 [0,65; 1,55]	0,978	n.s.
Muskelspasmen	10 (2,0)	12 (2,4)	0,84 [0,37; 1,92]	0,677	n.s.
Myalgie	32 (6,5)	15 (3,0)	2,15 [1,18; 3,91]	0,010	n.s.
Nackenschmerzen	3 (0,6)	10 (2,0)	0,30 [0,08; 1,09]	0,052	n.s.
Schmerz in einer Extremitaet	14 (2,8)	26 (5,2)	0,54 [0,29; 1,03]	0,055	n.s.
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	18 (3,6)	21 (4,2)	0,86 [0,47; 1,60]	0,638	0,833
Erkrankungen des Nervensystems	127 (25,6)	148 (29,7)	0,86 [0,71; 1,06]	0,153	0,402
Schwindelgefuehl	21 (4,2)	22 (4,4)	0,96 [0,54; 1,72]	0,892	n.s.
Kopfschmerzen	40 (8,1)	40 (8,0)	1,01 [0,66; 1,53]	0,978	n.s.
Periphere Neuropathie	7 (1,4)	12 (2,4)	0,59 [0,23; 1,48]	0,252	n.s.
Paraesthesie	17 (3,4)	30 (6,0)	0,57 [0,32; 1,02]	0,055	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	21 (4,2)	25 (5,0)	0,85 [0,48; 1,49]	0,560	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	44 (8,9)	46 (9,2)	0,96 [0,65; 1,43]	0,849	0,891
Angst	5 (1,0)	13 (2,6)	0,39 [0,14; 1,08]	0,059	n.s.
Schlaflosigkeit	23 (4,6)	20 (4,0)	1,16 [0,64; 2,08]	0,626	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	31 (6,3)	26 (5,2)	1,20 [0,72; 1,99]	0,481	0,673
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	23 (4,6)	12 (2,4)	1,93 [0,97; 3,83]	0,056	0,295
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	189 (38,1)	178 (35,7)	1,07 [0,91; 1,26]	0,427	0,673
Husten	72 (14,5)	91 (18,2)	0,80 [0,60; 1,06]	0,113	n.s.
Dyspnoe	61 (12,3)	65 (13,0)	0,94 [0,68; 1,31]	0,730	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	11 (2,2)	12 (2,4)	0,92 [0,41; 2,07]	0,844	n.s.
Pneumonitis	32 (6,5)	16 (3,2)	2,01 [1,12; 3,62]	0,017	n.s.
Husten mit Auswurf	30 (6,0)	13 (2,6)	2,32 [1,23; 4,40]	0,008	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	208 (41,9)	147 (29,5)	1,42 [1,20; 1,69]	<0,001	<0,001
Dermatitis akneiform	13 (2,6)	9 (1,8)	1,45 [0,63; 3,37]	0,381	n.s.
Trockene Haut	28 (5,6)	17 (3,4)	1,66 [0,92; 2,99]	0,090	n.s.
Erythem	5 (1,0)	10 (2,0)	0,50 [0,17; 1,46]	0,198	n.s.
Juckreiz	98 (19,8)	65 (13,0)	1,52 [1,14; 2,02]	0,004	n.s.
Ausschlag	44 (8,9)	25 (5,0)	1,77 [1,10; 2,85]	0,017	n.s.

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Pembrolizumab (N ^c = 496)	Placebo (N ^c =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^b					
Ausschlag makulo-papuloes	33 (6,7)	17 (3,4)	1,95 [1,10; 3,46]	0,019	n.s.
Gefäßkrankungen	81 (16,3)	82 (16,4)	0,99 [0,75; 1,32]	0,965	0,965
Hypertonie	59 (11,9)	62 (12,4)	0,96 [0,69; 1,34]	0,798	n.s.
Hypotonie	11 (2,2)	5 (1,0)	2,21 [0,77; 6,32]	0,128	n.s.

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie

d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztafel, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant ('n.s.') wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Tabelle 4-49) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,47 [2,50; 4,82]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT:

- Nebenniereninsuffizienz (RR [95 %-KI]: 21,13 [1,24; 359,55]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$)
- Hyperthyreose (RR [95 %-KI]: 3,46 [2,01; 5,95]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)
- Hypothyreose (RR [95 %-KI]: 4,19 [2,73; 6,43]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Tabelle 4-49) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,24 [1,06; 1,45]; $p = 0,006$; $p_{\text{adj}} = 0,043$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT:

- Kolitis (RR [95 %-KI]: 2,82 [1,02; 7,76]; $p = 0,036$; $p_{\text{adj}} =$ nicht signifikant [n. s.]
- Diarrhö (RR [95 %-KI]: 1,35 [1,02; 1,78]; $p = 0,037$; $p_{\text{adj}} =$ n. s.)
- Mundtrockenheit (RR [95 %-KI]: 3,52 [1,17; 10,62]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} =$ n. s.)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-49) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,14 [0,98; 1,32]; $p = 0,091$; $p_{\text{adj}} = 0,320$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT:

- Nasopharyngitis (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,06; 2,66]; $p = 0,026$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Tabelle 4-49) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,90; 1,27]; $p = 0,461$; $p_{\text{adj}} = 0,673$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT:

- Arthralgie (RR [95 %-KI]: 1,38 [1,03; 1,86]; $p = 0,031$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)
- Myalgie (RR [95 %-KI]: 2,15 [1,18; 3,91]; $p = 0,010$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Tabelle 4-49) zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,07 [0,91; 1,26]; $p = 0,427$; $p_{\text{adj}} = 0,673$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT:

- Pneumonitis (RR [95 %-KI]: 2,01 [1,12; 3,62]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)
- Husten mit Auswurf (RR [95 %-KI]: 2,32 [1,23; 4,40]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Tabelle 4-49) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,42 [1,20; 1,69]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT:

- Juckreiz (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,14; 2,02]; $p = 0,004$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)
- Ausschlag (RR [95 %-KI]: 1,77 [1,10; 2,85]; $p = 0,017$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)
- Ausschlag makulo-papuloes (RR [95 %-KI]: 1,95 [1,10; 3,46]; $p = 0,019$; $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Pembrolizumab (N ^c = 496)	Placebo (N ^c =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^b					
Herzerkrankungen	13 (2,6)	7 (1,4)	1,87 [0,75; 4,64]	0,171	0,226
Endokrine Erkrankungen	10 (2,0)	0	21,13 [1,24; 359,55]	0,001	0,006
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,8)	8 (1,6)	1,76 [0,75; 4,16]	0,191	0,226
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (3,0)	1 (0,2)	15,09 [2,00; 113,81]	<0,001	0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (7,1)	20 (4,0)	1,76 [1,03; 3,01]	0,035	0,071
Pneumonie	11 (2,2)	8 (1,6)	1,38 [0,56; 3,41]	0,479	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,0)	10 (2,0)	0,50 [0,17; 1,46]	0,198	0,226
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (2,4)	14 (2,8)	0,86 [0,40; 1,85]	0,703	0,703
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (5,4)	11 (2,2)	2,47 [1,24; 4,92]	0,008	0,021
Pneumonitis	12 (2,4)	4 (0,8)	3,02 [0,98; 9,29]	0,043	n.s.

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten

c: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie

d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet

f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant ('n.s.') wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren

FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Tabelle 4-50) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 21,13 [1,24; 359,55]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,006$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Tabelle 4-50) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 15,09 [2,00; 113,81]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-50) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,76 [1,03; 3,01]; $p = 0,035$; $p_{\text{adj}} = 0,071$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Tabelle 4-50) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,47 [1,24; 4,92]; $p = 0,008$; $p_{\text{adj}} = 0,021$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo		
	Pembrolizumab (N ^c = 496)	Placebo (N ^c =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	Adjustierter p-Wert ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^{bb}					
Herzerkrankungen	11 (2,2)	9 (1,8)	1,23 [0,51; 2,94]	0,642	0,737
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (3,4)	8 (1,6)	2,14 [0,93; 4,91]	0,066	0,243
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (2,8)	1 (0,2)	14,08 [1,86; 106,70]	0,001	0,008
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (6,9)	19 (3,8)	1,80 [1,04; 3,11]	0,032	0,178
Pneumonie	10 (2,0)	7 (1,4)	1,44 [0,55; 3,75]	0,456	n.s.
Untersuchungen	19 (3,8)	18 (3,6)	1,06 [0,56; 2,00]	0,852	0,852
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (4,0)	14 (2,8)	1,44 [0,73; 2,81]	0,287	0,632
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (1,6)	10 (2,0)	0,80 [0,32; 2,02]	0,644	0,737
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,0)	8 (1,6)	1,26 [0,50; 3,16]	0,625	0,737
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (4,4)	19 (3,8)	1,16 [0,64; 2,12]	0,619	0,737
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (2,2)	6 (1,2)	1,84 [0,69; 4,95]	0,217	0,596
Gefäßerkrankungen	31 (6,3)	28 (5,6)	1,11 [0,68; 1,83]	0,670	0,737
Hypertonie	31 (6,3)	27 (5,4)	1,16 [0,70; 1,91]	0,572	n.s.

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten
c: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie
d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztafel, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
f: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant ('n.s.') wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Leber und Gallenerkrankungen (Tabelle 4-51) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 14,08 [1,86; 106,70]; $p = 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,008$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 4-51) zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,80 [1,04; 3,11]; $p = 0,032$; $p_{\text{adj}} = 0,178$) zuungunsten von Pembrolizumab. Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b	Placebo (N ^c = 499)
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	103 (20,8)	29 (5,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0,0)
Anaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	7 (1,4)	1 (0,2)
Stauungsinsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokardiale Ischaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokarditis	3 (0,6)	1 (0,2)
Perikarderguss	1 (0,2)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	9 (1,8)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,4)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,2)	0 (0,0)
Hypophysitis	3 (0,6)	0 (0,0)
Hypothyreose	3 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,6)	5 (1,0)
Kolitis	5 (1,0)	1 (0,2)
Diarrhoe	7 (1,4)	2 (0,4)
Gastritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Magenentleerung gestoert	0 (0,0)	1 (0,2)
Übelkeit	1 (0,2)	0 (0,0)
Pankreatitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (0,8)	2 (0,4)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erschöpfung	2 (0,4)	1 (0,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,2)	0 (0,0)
Ploetzlicher Tod	1 (0,2)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (2,0)	0 (0,0)
autoimmune Hepatitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	1 (0,2)	0 (0,0)
Hepatitis	3 (0,6)	0 (0,0)
Lebertoxizitaet	1 (0,2)	0 (0,0)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,2)	0 (0,0)
Sarkoidose	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,0)	0 (0,0)
Atypische Pneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Erysipel	1 (0,2)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
pustulöser Ausschlag	1 (0,2)	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Sepsis	2 (0,4)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0,0)
Sinusitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (0,2)	0 (0,0)
Urosepsis	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	3 (0,6)	4 (0,8)
Alaninaminotransferase erhoeht	2 (0,4)	3 (0,6)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (0,2)	3 (0,6)
Kreatinin im Blut erhoeht	1 (0,2)	1 (0,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	0 (0,0)	1 (0,2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab (N ^c = 496)	Placebo (N ^c = 499)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ^b		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,4)	1 (0,2)
Hyperkalzaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypokaliaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	1 (0,2)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,6)	1 (0,2)
Arthritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Myalgie	1 (0,2)	1 (0,2)
Psoriasis arthropathica	1 (0,2)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	6 (1,2)	7 (1,4)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,2)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Pankreas	0 (0,0)	1 (0,2)
Magenkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Histiozytose	1 (0,2)	0 (0,0)
Adenokarzinom der Speiseröhre	1 (0,2)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom	0 (0,0)	2 (0,4)
Prostatakarzinom Rezidiv	1 (0,2)	0 (0,0)
Rektalkarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Kleinzelliges Lungenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Zunge	0 (0,0)	1 (0,2)
Karzinom der Tonsillen	1 (0,2)	0 (0,0)
Lufttröhrenkarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,6)	2 (0,4)
Kopfschmerzen	0 (0,0)	1 (0,2)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (0,4)	1 (0,2)
Polyneuropathie	1 (0,2)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Verwirrheitszustand	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (0,8)	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,2)	0 (0,0)
Azotaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Nierenversagen	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,2)	0 (0,0)
Balanoposthitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	28 (5,6)	5 (1,0)
Dyspnoe	2 (0,4)	0 (0,0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Interstitielle Lungenerkrankung	3 (0,6)	1 (0,2)
Pneumonitis	21 (4,2)	4 (0,8)
Lungenembolie	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,2)	1 (0,2)
Alopezie	1 (0,2)	0 (0,0)
Pemphigoid	1 (0,2)	0 (0,0)
Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,2)
Psoriasis	3 (0,6)	0 (0,0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,2)	0 (0,0)
Gefäßkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Aortenaneurysma Ruptur	0 (0,0)	1 (0,2)
Riesenzellen-Arteriitis	1 (0,2)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
c: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ein Unterschied. Die Inzidenzen betragen im Interventionsarm 20,8 % und im Kontrollarm 5,8 % und fallen damit zuungunsten von Pembrolizumab aus. Die SOC, auf deren Basis die Unterschiede beruhen, sind Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (5,6 % vs. 1,0 %), Endokrine Erkrankungen (1,8 % vs. 0,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (2,6 % vs. 1,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,0 % vs. 0,0 %) und Leber und Gallenerkrankungen (2,0 % vs. 0,0 %) (Tabelle 4-52).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – 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 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 091	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p>Patient:innen ohne schwerwiegende bzw. schwere AEOSI werden 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 23.1 der Liste verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 3 (24. Januar 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie und werden gemäß MedDRA, Version 25.1 kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; 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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 091						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) erfolgte verblindet. Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der APaT-Population mit adjuvanter Chemotherapie ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab vs. Placebo	
	Pembrolizumab (N ^b = 496)	Placebo (N ^b =499)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegende AEOSI	44 (8,9)	8 (1,6)	5,53 [2,63; 11,63]	<0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	42 (8,5)	10 (2,0)	4,23 [2,14; 8,33]	<0,001

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen, der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in keiner Behandlungsgruppe kein Ereignis auftritt oder wenn in beiden Behandlungsgruppen bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,53 [2,63; 11,63]; p < 0,001) zuungunsten von Pembrolizumab (Tabelle 4-55).

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 091 zeigt sich für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,23 [2,14; 8,33]; p < 0,001) zuungunsten von Pembrolizumab. (Tabelle 4-55).

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

Da nur eine RCT zum zbAM im Anwendungsgebiet vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien)	Tumorstadium ^a (IB vs. II vs. IIIA)	PD-L1 Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)	Art der adjuvanten Chemotherapie (Carboplatin + Vinorelbin vs. Cisplatin + Vinorelbin vs. Andere)	Geografische Region (EU vs. nicht-EU)	Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial)	EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
KEYNOTE 091												
Mortalität												
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Morbidität												
Krankheitsfreies Überleben	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Krankheits-symptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien)	Tumorstadium ^a (IB vs. II vs. IIIA)	PD-L1 Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)	Art der adjuvanten Chemotherapie (Carboplatin + Vinorelbin vs. Cisplatin + Vinorelbin vs. Andere)	Geografische Region (EU vs. nicht-EU)	Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial)	EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
KEYNOTE 091												
Nebenwirkungen												
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
<ul style="list-style-type: none"> ●: A priori geplante Subgruppenanalyse ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Tumorstadium gemäß UICC/AJCC-Klassifikation 7 b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet 												

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien)	Tumorstadium^a (IB vs. II vs. IIIA)	PD-L1 Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)	Art der adjuvanten Chemotherapie (Carboplatin + Vinorelbin vs. Cisplatin + Vinorelbin vs. Andere)	Geografische Region (EU vs. nicht-EU)	Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial)	EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
KEYNOTE 091												
<p>d: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EU: Europäische Union; n. c.: nicht berechnet; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle</p>												

Für die Studie KEYNOTE 091 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-56 dargestellt.

Die Prüfung hinsichtlich des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür ein Cox-Proportional-Hazard-Modell gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 350 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-57). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 18 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen; tatsächlich beobachtet wurden insgesamt 19 positive Interaktionstests.

Tabelle 4-57: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen^a	350
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha = 0,05$)	19
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha = 0,05$	18
a: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD.	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 1) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-75) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 091 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 19 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich)
 - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Dyspnoe ($p = 0,029$)
 - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Alopezie ($p = 0,006$)
 - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Schmerzen (Brust) ($p = 0,014$)
 - PT Pneumonitis ($p = 0,015$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö ($p = 0,041$)
 - PT Husten mit Auswurf ($p = 0,029$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
 - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ($p = 0,011$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - PT Pneumonitis ($p = 0,006$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien)
 - Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse ($p = 0,019$)
 - PT Diarrhö ($p = 0,029$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
 - PT Ausschlag makulo-papuloes ($p = 0,045$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe Tumorstadium gemäß UICC/AJCC-Klassifikation 7 (IB vs. II vs. IIIA)
 - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Mundschmerzen ($p = 0,029$)
 - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ($p = 0,029$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse
- Subgruppe PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %)

- EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust ($p = 0,032$)
- EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung ($p = 0,038$)
- EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Husten ($p = 0,012$)
- EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Dysphagie ($p < 0,001$)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($p = 0,037$)
- PT Husten mit Auswurf ($p = 0,024$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Mortalität**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region
Mortalität				
Gesamtüberleben	0,281	0,316	0,475	0,606

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b		
	Tumorstadium	PD-L1 Status	Art der adjuvanten Chemotherapie
Mortalität			
Gesamtüberleben	0,908	0,495	0,912

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geographische Region	Histologie	EGFR Mutationsstatus	Raucherstatus	Abstammung
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,665	0,952	0,349	0,564	0,721
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023					
b: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (<1% vs. 1-49% vs. ≥50%), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1					

Morbidität**Krankheitsfreies Überleben**

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region
Morbidität				
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,328	0,751	0,858	0,947

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b		
	Tumorstadium	PD-L1 Status	Art der adjuvanten Chemotherapie
Morbidität			
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,818	0,497	0,463

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (Teil 3)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geographische Region	Histologie	EGFR Mutationsstatus	Raucherstatus	Abstammung
Morbidität					
Krankheitsfreies Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,676	0,425	0,278	0,432	0,703

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (<1% vs. 1-49% vs. ≥50%), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region
Morbidität				
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,389	0,510	0,338	0,880

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Tumorstadium	PD-L1 Status
Morbidität		
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,547	0,334
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (<1% vs. 1-49% vs. ≥50%), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region
Morbidität				
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	0,258	0,855	0,857	0,360

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Tumorstadium	PD-L1 Status
Morbidität		
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	0,360	0,511
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf einem multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariable stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1 Status (<1% vs. 1-49% vs. ≥50%), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test). Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1		

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 091 ^a Morbidity	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht	Alter	ECOG- Leistungsstatus	Region
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen				
Erschöpfung	0,251	0,390	0,848	0,720
Übelkeit und Erbrechen	0,381	0,724	0,587	0,964
Schmerzen	0,692	0,742	0,086	0,358
Dyspnoe	0,732	0,300	0,204	0,665
Schlaflosigkeit	0,693	0,609	0,147	0,266
Appetitverlust	0,727	0,422	0,230	0,985
Verstopfung	0,205	0,975	0,276	0,211
Diarrhö	0,547	0,041^c	0,804	0,912
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen				
Dyspnoe	0,029^c	0,347	0,853	0,796
Husten	0,233	0,443	0,616	0,793
Hämoptye	0,510	0,531	0,275	0,359
Mundschmerzen	0,096	0,503	0,955	0,431
Dysphagie	0,286	0,950	0,730	0,671
Periphere Neuropathie	0,467	0,689	0,251	0,279
Alopezie	0,006^c	0,770	0,123	0,533
Schmerzen (Brust)	0,014^c	0,690	0,382	0,317
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,983	0,678	0,898	0,110
Schmerzen (andere)	0,580	0,216	0,085	0,753
EQ-5D				
EQ-5D VAS	0,618	0,609	0,919	0,935

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Tumorstadium	PD-L1 Status
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Erschöpfung	0,629	0,154
Übelkeit und Erbrechen	0,575	0,297
Schmerzen	0,198	0,493
Dyspnoe	0,249	0,055
Schlaflosigkeit	0,978	0,065
Appetitverlust	0,918	0,032^c
Verstopfung	0,820	0,038^c
Diarrhö	0,403	0,521
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen		
Dyspnoe	0,452	0,582
Husten	0,347	0,012^c
Hämoptoe	0,605	0,463
Mundschmerzen	0,029^c	0,566
Dysphagie	0,547	< 0,001^c
Periphere Neuropathie	0,872	0,190
Alopezie	0,418	0,383
Schmerzen (Brust)	0,387	0,317
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,730	0,365
Schmerzen (andere)	0,160	0,936
EQ-5D		
EQ-5D VAS	0,985	0,123
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023		
b: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet		
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b			
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus				
Globaler Gesundheitsstatus	0,907	0,696	0,906	0,859
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen				
Körperliche Funktion	0,138	0,722	0,845	0,256
Rollenfunktion	0,084	0,965	0,242	0,492
Emotionale Funktion	0,239	0,241	0,956	0,539
Kognitive Funktion	0,837	0,648	0,805	0,552
Soziale Funktion	0,581	0,099	0,819	0,164

Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b	
	Tumorstadium	PD-L1 Status
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus		
Globaler Gesundheitsstatus	0,980	0,390
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
Körperliche Funktion	0,205	0,060
Rollenfunktion	0,117	0,550
Emotionale Funktion	0,936	0,329
Kognitive Funktion	0,781	0,816
Soziale Funktion	0,848	0,057

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse	0,221	0,168	0,697	0,057	0,982	0,662
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,774	0,086	0,233	0,338	0,719	0,037^c
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,087	0,607	0,054	0,456	0,213	0,606
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,423	0,318	0,171	0,019^c	0,903	0,411
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023						
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet						
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1						

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-73: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c						
Endokrine Erkrankungen	0,374	0,965	0,564	0,538	0,937	0,873
Nebenniereninsuffizienz	n.a.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Hyperthyreose	0,339	0,754	0,624	0,888	0,789	0,890
Hypothyreose	0,967	0,720	0,648	0,253	0,703	0,564
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,244	0,450	0,377	0,118	0,029^d	0,300
Kolitis	0,542	0,383	0,833	0,121	0,675	n.c.
Diarrhoe	0,677	0,533	0,480	0,029^d	0,061	0,711
Mundtrockenheit	0,935	0,645	0,580	0,502	0,515	n.c.
Gastritis	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Nasopharyngitis	0,636	0,192	0,890	0,105	0,729	0,497
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Arthralgie	0,802	0,870	0,268	0,066	0,420	0,452
Myalgie	0,173	0,951	0,774	0,418	0,569	0,577
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonitis	0,015^d	0,962	0,682	0,611	0,242	0,073
Husten mit Auswurf	0,715	0,029^d	0,102	0,242	0,855	0,024^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,161	0,129	0,505	0,073	0,881	0,919
Juckreiz	0,524	0,908	0,607	0,391	0,557	0,489
Ausschlag	0,873	0,155	0,703	0,158	0,769	0,294
Ausschlag makulo-papuloes	0,253	0,147	0,423	0,045^d	0,759	0,264

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023

b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet

c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)

d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-74: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c						
Endokrine Erkrankungen	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Leber- und Gallenerkrankungen	0,565	n.c.	0,433	n.c.	0,803	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,418	0,500	0,813	0,462	0,493	0,382
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,069	0,060	0,011^d	0,632	0,119	0,212
Pneumonitis	0,158	0,495	0,006^d	0,181	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 091 für den Endpunkt

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 091 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status
Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c						
Leber- und Gallenerkrankungen	0,546	n.c.	0,411	n.c.	n.c.	n.c.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,581	0,981	0,937	0,231	0,918	0,460
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023						
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet						
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)						
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse						

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

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.

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Morbidität**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a			Pembrolizumab vs. Placebo				
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest ^g
PD-L1 Status							
<1%							
Pembrolizumab	194	180	11,3 (20,29)	-1,93 (1,62)	3,33	0,16	0,032
Placebo	197	196	13,1 (21,98)	-5,26 (1,62)	[0,40; 6,25]	[0,02; 0,31]	
1-49%							
Pembrolizumab	163	153	12,6 (20,59)	-3,09 (1,74)	4,33	0,22	[0,06; 0,38]
Placebo	162	158	16,7 (24,88)	-7,42 (1,85)	[1,12; 7,53]		
≥50%							
Pembrolizumab	139	136	7,6 (16,71)	-0,86 (1,91)	-0,98	-	[-4,04; 2,07]
Placebo	140	135	12,6 (22,26)	0,12 (1,99)			

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,032$ ergibt sich in den Subgruppen TPS < 1 % und TPS 1-49 % ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des

Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. Für die Subgruppe TPS $\geq 50\%$ wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-76).

Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a						Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]		
PD-L1 Status								
<1%								
Pembrolizumab	194	182	16,8 (26,86)	-5,43 (1,45)	-0,86	-		0,038
Placebo	197	196	11,6 (21,67)	-4,58 (1,47)	[-3,51; 1,80]			
1-49%								
Pembrolizumab	163	155	13,3 (22,98)	-0,74 (1,85)	4,07	0,20		[0,04; 0,37]
Placebo	161	159	14,0 (21,99)	-4,81 (1,95)	[0,76; 7,37]			
$\geq 50\%$								
Pembrolizumab	139	136	10,0 (21,59)	-0,87 (2,00)	0,47	-		[-2,68; 3,63]
Placebo	140	137	10,2 (22,35)	-1,34 (2,06)				

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. $\geq 50\%$) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,038$ ergibt sich in der Subgruppe TPS 1-49 % ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo.

Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die übrigen Subgruppen $TPS < 1\%$ und $TPS \geq 50\%$ wurden hinsichtlich dieser Symptomskala keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-77).

Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a			Pembrolizumab vs. Placebo					
EORTC Diarrhö	QLQ-C30	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest ^g
Alter								
< 65								
Pembrolizumab		260	247	6,5 (15,42)	3,21 (0,79)	2,73	0,15	0,041
Placebo		251	247	6,3 (14,73)	0,48 (0,78)	[0,56; 4,91]	[0,03; 0,27]	
≥ 65								
Pembrolizumab		236	221	6,3 (16,21)	1,19 (0,75)	-0,20	-	
Placebo		248	243	5,5 (15,66)	1,40 (0,72)	[-2,23; 1,83]		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,041$ ergibt sich in der Subgruppe < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die

Subgruppe ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-78).

Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a						Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]		
Geschlecht								
Männlich								
Pembrolizumab	332	312	24,0 (19,41)	0,58 (0,72)	1,69	-		0,029
Placebo	342	329	24,7 (20,36)	-1,11 (0,69)	[-0,27; 3,65]			
Weiblich								
Pembrolizumab	163	153	24,2 (18,25)	-0,50 (1,09)	-2,23	-		
Placebo	157	155	25,4 (19,74)	1,73 (1,10)	[-5,28; 0,82]			

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich in beiden Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo (Tabelle 4-79).

Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a						Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Husten	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]		
PD-L1 Status								
<1%								
Pembrolizumab	194	182	26,0 (24,43)	-1,32 (1,77)	1,21	-		0,012
Placebo	197	195	25,8 (22,20)	-2,53 (1,79)	[-2,01; 4,43]			
1-49%								
Pembrolizumab	163	156	26,5 (22,94)	-2,85 (1,82)	2,87	-		
Placebo	162	158	28,1 (23,65)	-5,71 (1,94)	[-0,47; 6,21]			
≥50%								
Pembrolizumab	138	133	26,3 (24,29)	-6,71 (2,25)	-4,57	-0,21		
Placebo	140	135	27,2 (25,16)	-2,14 (2,31)	[-8,18; -0,96]	[-0,37; -0,04]		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,012$ ergibt sich in der Subgruppe TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die übrigen Subgruppen TPS < 1 % und TPS 1-49 % wurden hinsichtlich dieser Symptomskala keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-80).

Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a					Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	
Tumorstadium							
IB							
Pembrolizumab	60	57	2,9 (11,41)	3,13 (1,25)	4,87	0,33	0,029
Placebo	57	56	5,4 (13,89)	-1,74 (1,25)	[1,36; 8,38]	[0,09; 0,56]	
II							
Pembrolizumab	277	263	4,2 (14,39)	-0,56 (0,51)	-0,03	-	-
Placebo	293	289	4,7 (15,11)	-0,53 (0,49)	[-1,43; 1,37]		
IIIA							
Pembrolizumab	158	150	4,7 (13,94)	0,46 (0,81)	0,87	-	-
Placebo	149	143	5,8 (15,48)	-0,41 (0,82)	[-1,39; 3,14]		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$ ergibt sich in der Subgruppe Tumorstadium IB ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die übrigen Subgruppen Tumorstadium II und Tumorstadium IIIA wurden hinsichtlich dieser Symptomskala keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-81).

Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a						Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]		
PD-L1 Status								
<1%								
Pembrolizumab	194	183	6,2 (16,33)	0,34 (0,76)	0,65	-	[-0,75; 2,05]	< 0,001
Placebo	197	194	2,6 (10,69)	-0,32 (0,77)				
1-49%								
Pembrolizumab	163	155	3,4 (12,70)	1,45 (1,15)	3,20	0,24	[1,08; 5,31]	[0,08; 0,39]
Placebo	162	157	5,9 (15,33)	-1,74 (1,22)				
≥50%								
Pembrolizumab	138	132	3,0 (9,62)	0,03 (1,07)	-2,73	-0,23	[-4,43; -1,03]	[-0,37; -0,08]
Placebo	140	136	2,7 (9,98)	2,76 (1,10)				

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p < 0,001$ ergibt sich in der Subgruppe TPS 1-49 % ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab sowie in der Subgruppe TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem

irrelevanten Bereich liegen. Für die Subgruppe TPS < 1 % wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-82).

Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a						Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Alopezie	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]		
Geschlecht								
Männlich								
Pembrolizumab	332	312	22,2 (30,56)	-17,44 (0,53)	-0,73	-		0,006
Placebo	342	333	22,8 (31,26)	-16,71 (0,50)	[-2,16; 0,70]			
Weiblich								
Pembrolizumab	163	154	34,8 (36,22)	-26,00 (1,10)	3,41	0,16		
Placebo	157	151	34,7 (35,46)	-29,41 (1,13)	[0,31; 6,51]	[0,01; 0,31]		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppe männlich wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-83).

Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a					Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Brust)	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Baseline (SD) ^d	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) ^e	Mittelwertdifferenz ^e [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz ^f [95 %-KI]	
Geschlecht							
Männlich							
Pembrolizumab	332	312	13,6 (20,65)	-3,42 (0,71)	-1,67	-	0,014
Placebo	342	331	13,6 (21,86)	-1,75 (0,68)	[-3,60; 0,27]		
Weiblich							
Pembrolizumab	162	155	13,8 (21,42)	-1,73 (1,06)	2,63	-	
Placebo	157	154	14,3 (23,14)	-4,36 (1,09)	[-0,36; 5,62]		

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
d: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen
e: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
f: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt
g: Für die Subgruppe PD-L1 Status basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht-platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher) als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Für andere Subgruppen basiert die Analyse auf MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Ausgangswert und Subgruppe als Kovariablen und der Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlung. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet
EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,014$ ergibt sich in beiden Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo (Tabelle 4-84).

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
PD-L1 Status							
<1%	194	49 (25,3)	197	32 (16,2)	1,55 [1,04; 2,32]	0,028	0,037
1-49%	163	29 (17,8)	162	25 (15,4)	1,15 [0,71; 1,88]	0,568	
≥50%	139	49 (35,3)	140	19 (13,6)	2,60 [1,62; 4,18]	<0,001	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach PD-L1-Status (TPS < 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,037$ ergibt sich in den Subgruppen TPS < 1 % und TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,55 [1,04; 2,32]; $p = 0,028$; RR [95 %-KI]: 2,60 [1,62; 4,18]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Für die Subgruppe TPS 1-49 % wurde hinsichtlich des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-85).

*Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse*Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
Region							
Westeuropa	254	75 (29,5)	263	14 (5,3)	5,55 [3,22; 9,56]	<0,001	0,019
Osteuropa	104	13 (12,5)	95	5 (5,3)	2,38 [0,88; 6,41]	0,076	
Rest der Welt	51	5 (9,8)	54	4 (7,4)	1,32 [0,38; 4,66]	0,663	
Asien	87	10 (11,5)	87	6 (6,9)	1,67 [0,63; 4,39]	0,295	

a: Datenschnitt: 24. Januar 2023
b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet
e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,019$ ergibt sich in der Subgruppe Westeuropa ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 5,55 [3,22; 9,56]; $p < 0,001$) zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Für die übrigen Subgruppen Osteuropa, Rest der Welt und Asien wurden hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-86).

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)***Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^e	p-Wert ^d	
SOC^f: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Tumorstadium							
IB	60	32 (53,3)	57	15 (26,3)	2,03 [1,24; 3,32]	0,003	0,029
II	278	114 (41,0)	293	113 (38,6)	1,06 [0,87; 1,30]	0,552	
IIIA	158	70 (44,3)	149	47 (31,5)	1,40 [1,05; 1,88]	0,022	
<p>a: Datenschnitt: 24. Januar 2023</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet</p> <p>d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patienten:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet</p> <p>f: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse</p>							

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschtes Ereignis	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^f: Diarrhoe							
Region							
Westeuropa	254	63 (24,8)	263	61 (23,2)	1,07 [0,79; 1,45]	0,669	0,029
Osteuropa	104	7 (6,7)	95	3 (3,2)	2,13 [0,57; 8,01]	0,250	
Rest der Welt	51	13 (25,5)	54	3 (5,6)	4,59 [1,39; 15,17]	0,005	
Asien	87	12 (13,8)	87	4 (4,6)	3,00 [1,01; 8,94]	0,036	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT^f: Pneumonitis							
Geschlecht							
Männlich	332	26 (7,8)	342	8 (2,3)	3,35 [1,54; 7,29]	0,001	0,015
Weiblich	164	6 (3,7)	157	8 (5,1)	0,72 [0,25; 2,02]	0,529	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT^f: Husten mit Auswurf							
Alter							
< 65	260	13 (5,0)	251	10 (4,0)	1,26 [0,56; 2,81]	0,580	0,029
≥ 65	236	17 (7,2)	248	3 (1,2)	5,95 [1,77; 20,06]	0,001	
PD-L1 Status							
<1%	194	14 (7,2)	197	4 (2,0)	3,55 [1,19; 10,61]	0,015	0,024
1-49%	163	13 (8,0)	162	3 (1,9)	4,31 [1,25; 14,83]	0,011	
≥50%	139	3 (2,2)	140	6 (4,3)	0,50 [0,13; 1,97]	0,315	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - PT^f: Ausschlag makulo-papuloes							
Region							
Westeuropa	254	12 (4,7)	263	13 (4,9)	0,96 [0,44; 2,05]	0,908	0,045
Osteuropa	104	6 (5,8)	95	0	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
Rest der Welt	51	7 (13,7)	54	2 (3,7)	3,71 [0,81; 17,01]	0,068	
Asien	87	8 (9,2)	87	2 (2,3)	4,00 [0,87; 18,30]	0,051	
a: Datenschnitt: 24. Januar 2023							
b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie							
c: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet							
d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet							
e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:innen mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet							
f: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.							
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88):

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Subgruppe Tumorstadium (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$)

- PT Diarrhö, Subgruppe Region (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$)
- PT Pneumonitis, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,015$)
- PT Husten mit Auswurf, Subgruppe Alter (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,029$)
- PT Husten mit Auswurf, Subgruppe PD-L1-Status (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,024$)
- PT Ausschlag makulo-papulös, Subgruppe Region (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,045$)

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC^f: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
ECOG-Leistungsstatus							
0	321	21 (6,5)	289	3 (1,0)	6,30 [1,90; 20,91]	<0,001	0,011
1	175	6 (3,4)	210	8 (3,8)	0,90 [0,32; 2,54]	0,843	
<p>a: Datenschnitt: 24. Januar 2023</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet</p> <p>d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet</p> <p>f: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen UND bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten, ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$) und der p-Wert der Interaktion kleiner als 0,05 ist.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SOC: Systemorganklasse</p>							

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 091 ^a	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo		p-Wert für Interaktionstest ^e
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT^f: Pneumonitis							
ECOG-Leistungsstatus							
0	321	10 (3,1)	289	0	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	0,006
1	175	2 (1,1)	210	4 (1,9)	0,60 [0,11; 3,24]	0,548	
<p>a: Datenschnitt: 24. Januar 2023</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: All-Subjects-as-Treated Population mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>c: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet</p> <p>d: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet</p> <p>e: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet</p> <p>f: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>							

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90):

- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,011$)
- PT Pneumonitis, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$)

Fazit zu den Subgruppenanalysen

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der geringen Ereigniszahl in einzelnen Subgruppen als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt von scheinbaren Effektmodifikationen als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

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).

KEYNOTE 091

Publikation

O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet oncology* Vol. 2022;10(23):1274-86 (83).

Studienbericht

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA (MSD). Studienbericht KEYNOTE-091: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS), Stand: 7. September 2023 (89).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02504372: A Randomized, Phase 3 Trial With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo for Patients With Early Stage NSCLC After Resection and Completion of Standard Adjuvant Therapy (PEARLS). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372> (84).

EU Clinical Trials Register

2015-000575-27: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000575-27/DE> (85).

WHO-ICTRP Search Portal

EUCTR2015-000575-27-IE: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) – PEARLS. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE> (86).

EUCTR2015-000575-27-PT: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) – PEARLS. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-PT> (87).

NCT02504372: A Randomized, Phase 3 Trial With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo for Patients With Early Stage NSCLC After Resection and Completion of Standard Adjuvant Therapy (PEARLS). 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504372> (88).

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-96: 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		
Nicht zutreffend						

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 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Sinne der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, dreifach-verblindeten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 091 vorgenommen.

Die Studie KEYNOTE 091 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion. Die Studie KEYNOTE 091 umfasst sowohl Patient:innen, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielten als auch Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Gemäß Zulassung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der Patient:innen relevant, die eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhielt. Neben dem primären Endpunkt der Studie, Krankheitsfreies Überleben, stehen auch das Gesamtüberleben sowie diverse weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt beobachtendes Abwarten – operationalisiert als die Gabe von Placebo – als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A des vorliegenden Dossiers). Damit erbringt MSD für alle Patient:innen im Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 091 der Evidenzstufe Ib (4). Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene zeigt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg; somit kann von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 091 Nachweise mit einer hohen Aussagekraft über den Zusatznutzen von Pembrolizumab. Die Sicherheit der auf dieser Basis getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab ist als **Hinweis** einzustufen.

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.

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo (22,3 % vs. 27,4 %). Jedoch liegt kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]; p = 0,064) zwischen den Behandlungsarmen vor. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die Überlebensrate betrug zu Monat 12 im Interventionsarm 95,6 % und im Kontrollarm 95,0% sowie zu Monat 24 im Interventionsarm

89,5 % und im Kontrollarm 87,6 %. Es zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von Pembrolizumab für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,64; 0,91]; $p = 0,003$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Pembrolizumab gegenüber dem Kontrollarm um 24,0 % gesenkt. Die mediane Zeit des krankheitsfreien Überlebens lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, bei 53,8 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo erhielten, bei 40,5 Monaten. Zu Monat 12 betrug die Rate an Patient:innen mit krankheitsfreiem Überleben 78,7 % im Interventionsarm und 71,0 % im Kontrollarm; zu Monat 24 lag sie bei 66,7 % im Interventionsarm und bei 58,7 % im Kontrollarm.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 44,5 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 52,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 5,9 % der Fälle im Interventionsarm handelt es sich um Todesfälle, im Kontrollarm beträgt der Anteil 3,6 %. Im Interventionsarm traten bei 14,6 % der Patient:innen Fernmetastasen auf, im Kontrollarm war dies bei 19,0 % der Patient:innen der Fall. Lokoregionäre Rezidive traten bei 10,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 14,3 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Bei 6,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und 7,9 % der Patient:innen im Kontrollarm lagen sowohl lokoregionäre Rezidive als auch Fernmetastasen vor. Eine neue Malignität wurde bei 6,7 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 6,3 % der Patient:innen im Kontrollarm nachgewiesen. Zu Studienbeginn war ein marginaler Anteil von 1,0 % bzw. 0,8 % der Patient:innen im Interventions- bzw. Kontrollarm nicht krankheitsfrei.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,49; 0,77]; $p < 0,001$) zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,45; 1,06]; $p = 0,091$) zwischen Pembrolizumab und Placebo. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 noch in den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 oder in der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Placebo.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des EORTC QLQ-C30) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den patientenrelevanten Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,30; 2,17]; $p < 0,001$), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,62]; $p = 0,003$) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 %-KI]: 3,57 [2,41; 5,29]; $p < 0,001$), sämtlich zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 091 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sehr effektives Arzneimittel bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.

In diesem Anwendungsgebiet, in dem es bislang an effektiven Therapiemöglichkeiten fehlt, kann durch eine Behandlung mit Pembrolizumab von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zum beobachtenden Abwarten (in der Studie operationalisiert als die Gabe von Placebo) ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten von Rezidiven und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab benötigten zudem signifikant weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für die Patient:innen darstellen würde.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und der zVT. Somit ist es als positiv zu bewerten, dass die erhöhten Raten der unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen, die mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht verschlechtern

Wie bei einer Placebo-kontrollierten Studie zu erwarten ist, zeigen sich bei den Nebenwirkungen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das in der Studie KEYNOTE 091 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein. Die Ereignisse in der Kategorie Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich deutlich in der Vermeidung von Rezidiven sowie einer Folgetherapie zeigt, stehen höhere Raten bei den unerwünschten Ereignissen gegenüber. Diese haben allerdings keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und entsprechen dem bereits bekannten und konsistenten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab.

In Anbetracht der Verhinderung schwerwiegender Folgen von Tumorrezidiven sowie der Verhinderung von physischen und psychischen Belastungen durch Folgetherapien einerseits, und der gut behandelbaren und zumeist reversiblen Nebenwirkungen andererseits, konnte ein therapierelevanter Nutzen und Zusatznutzen von Pembrolizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet, bei gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität, gezeigt werden. Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium daher erstmals ein Therapieansatz in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie.

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 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko ^a nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
a: Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien IB (T2a \geq 4 cm), II oder IIIA (nach UICC/AJCC-Klassifikation 7) AJCC: American Joint Committee on Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle	

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.

Nicht zutreffend.

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 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-052 - Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC. Datum: 19. Oktober 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-346 - Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC. Datum: 24. Februar 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023, in Kraft getreten am 8. November 2023. 2023.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 10.10.2023]
6. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.01.2023]

7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Version 1.1. Stand: 13. Februar 2019.
9. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.6 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 5. Januar. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 10.10.2023]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-311 - Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC. Datum: 17. Februar 2021.
11. West H, Hu X, Zhang S, Song Y, Chirovsky D, Gao C, et al. Evaluation of disease-free survival as a predictor of overall survival and assessment of real-world burden of disease recurrence in resected early-stage non-small cell lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;9(7):749-57.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1, Stand: August 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische-Diagnostik-Beratung-Behandlung-von-erwachsenen-KrebspatientInnen_2023-09.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024]
13. Bowes K, Jovanoski N, Brown AE, Di Maio D, Belleli R, Chadda S, Abogunrin S. Treatment patterns and survival of patients with locoregional recurrence in early-stage NSCLC: a literature review of real-world evidence. *Med Oncol.* 2022;40(1):4.
14. Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, et al. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(6):e441-e8.
15. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 08.02.2024]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Pertuzumab. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. November 2018 von 10:00 Uhr bis 11:29 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2018.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie), vom 16. Dezember 2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz) vom 15. Juli 2021.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1249. Nivolumab (Karzinome des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 29. November 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5038/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-728.pdf. [Zugriff am: 22.08.2023]
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) vom 5. Januar 2023.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1435. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 11. Oktober 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5874/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-828.pdf. [Zugriff am: 10.10.2023]
 22. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT). Jahresbericht 2022 - Zertifizierte Thoraxzentren der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Stand: September 2023. Verfügbar unter: <https://www.doc-cert.com/files/1107/jahresbericht-2022.pdf>. [Zugriff am: 14.12.2023]
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21. November 2011.
 24. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
 25. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. *EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer.* 1994;30A(5):635-42.
 26. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
 27. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
 28. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
 29. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res.* 1997;6(2):103-8.
 30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017.

- Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
31. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):40-7.
 32. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Letzte Aktualisierung: 17.10. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 33. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
 34. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med.* 2008;58(3):234-45.
 35. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.
 36. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.1. Registernummer: 032/054OL - April 2017. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024]
 37. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. Letzte Aktualisierung: 10.03. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
 39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Schmerz: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
 40. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten. Letzte Aktualisierung: 19.01. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Unwirksamer Atemvorgang (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@pdf-latest?filename=atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe.pdf>. [Zugriff am: 14.02.2024]
 42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung->

- [insomnia/@@pdf-latest?filename=schlafstoerung-insomnia.pdf](#). [Zugriff am: 14.02.2024]
43. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology*. 2017;31(8):610-7.
 44. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
 45. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
 46. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]
 47. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf. [Zugriff am: 15.02.2024]
 48. Nicklasson M, Bergman B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. *Qual Life Res*. 2007;16(6):1019-28.
 49. Heining L, Ewig S, Behringer D. 5.6 Therapie von tumorassoziierten Komplikationen. In: Ewig S, Hecker EJ, Behringer DM (Hrsg.). *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
 50. Williams AC, Grant M, Tiep B, Kim JY, Hayter J. Dyspnea Management in Early Stage Lung Cancer: A Palliative Perspective. *J Hosp Palliat Nurs*. 2012;14(5):341-2.
 51. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). *Lungenkrebs: Behandlungsmöglichkeiten und Nebenwirkungen*. Letzte Aktualisierung: 09.03. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/behandlung-uebersicht.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
 52. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – März 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 25.03.2024]
 53. Delbrück H. *Welche Störungen, Beschwerden und Komplikationen können bei und nach der Strahlentherapie auftreten? Lungenkrebs - Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige* 4 überarbeitete Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2007.
 54. American Cancer Society (ACS). *Mouth Sores and Pain*. Last Revised: September 24, 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/mouth-problems/mouth-sores.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]

55. Lockett T, Reid KLP. Speech and language therapy in palliative care. In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow D (Hrsg.). Oxford Textbook of Palliative Medicine Fifth Edition: Oxford University Press; 2015.
56. Mayo Clinic. Dysphagia: Symptoms and causes. Stand: 26. Oktober. 2023. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dysphagia/symptoms-causes/syc-20372028>. [Zugriff am: 15.02.2024]
57. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Petit S, Van Meerbeeck J, Vandecasteele K, De Neve W. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):455-61.
58. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3(Cd005228).
59. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Neuropathie bei Krebspatienten - Beschwerden lindern. Letzte Aktualisierung: 19.01. 2018. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/neuropathie/neuropathie-behandlung.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
60. Dalmau J. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):4.
61. Hauber HP. Paraneoplastische Syndrome beim Lungenkarzinom. *Pneumologie.* 2011;65(6):347-58.
62. GO2 Foundation for Lung Cancer. Hair Loss. 2022. Verfügbar unter: <https://lungcanceralliance.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/>. [Zugriff am: 22.08.2023]
63. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, Serna-Thome MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer.* 2010;10:50.
64. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol.* 2001;19(2):161-6.
65. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(2):137-9.
66. Knoop H, Behringer D, Ewig S. Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Hecker EJ, Behringer DM (Hrsg.). *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
67. Paetz B, Benzinger-König B. *Tumoren. Chirurgie für Pflegeberufe 20* völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004.
68. Gillissen A, Gütz S. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs - Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. *MMW - Fortschritte der Medizin (Ausgabe 44).* 2007.
69. EuroQol Group. EQ-5D – Terminology. Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 22.08.2023]
70. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
71. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer.* 2000;88(5):1175-83.

72. Miller K, Massie MJ. Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition*: Oxford University Press; 2010.
73. Roth AJ, Weiss TR. Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition*: Oxford University Press; 2010.
74. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
75. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
76. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
77. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
78. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.
79. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
80. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*. 2012;31(18):1918-30.
81. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31 January 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 23.08.2023]
82. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen, Stand: 25 März 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 22.08.2023]
83. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet oncology* Vol. 2022;10(23):1274-86p.
84. ClinicalTrials.gov. NCT02504372 - Titel: A Randomized, Phase 3 Trial With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo for Patients With Early Stage NSCLC After Resection and Completion of Standard Adjuvant Therapy (PEARLS). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372>. [Zugriff am: 15.02.2024]
85. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-000575-27 - Titel: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant

- therapy (PEARLS). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000575-27>. [Zugriff am: 15.02.2024]
86. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2015-000575-27-IE - Titel: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) - PEARLS. 2021. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE>. [Zugriff am: 15.02.2024]
87. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2015-000575-27-PT - Titel: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) - PEARLS. 2022. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-PT>. [Zugriff am: 15.02.2024]
88. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02504372 - Titel: A Randomized, Phase 3 Trial With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo for Patients With Early Stage NSCLC After Resection and Completion of Standard Adjuvant Therapy (PEARLS). 2023. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504372>. [Zugriff am: 15.02.2024]
89. Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway NJ, USA (MSD). Studienbericht KEYNOTE 091: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS), Stand: 7. September 2023.
90. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.

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	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2024	
Zeitsegment	1947 to 2024 February 02	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	163.771
2	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).mp.	189.076
3	nsclc.mp.	116.762
4	exp lung adenocarcinoma/	58.054
5	(adenocarcinoma? adj3 lung?).mp.	70.072
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249.424
7	exp pembrolizumab/	39.954
8	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	41.887
9	7 or 8	41.887
10	6 and 9	12.257
11	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2.336.630
12	10 and 11	1.762

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2024	
Zeitsegment	1946 to February 02, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	73.276
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	107.402
3	exp Adenocarcinoma of Lung/	13.995
4	(adenocarcinoma? adj3 lung?).mp.	32.509
5	1 or 2 or 3 or 4	134.036
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	9.751
7	5 and 6	2.372
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.169.563
9	7 and 8	308

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2024	
Zeitsegment	December 2023	
Suchfilter	Kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Exp Carcinoma; Non-Small-Cell Lung/	5.865
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	16.914
3	(adenocarcinoma? adj3 lung?).mp.	971
4	1 or 2 or 3	17.390
5	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3.015
6	4 and 5	854

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	05.02.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non- small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of lung
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	-
Treffer	522	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.02.2024
Suchstrategie	(non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non- small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of lung) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
Treffer	132

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	05.02.2024	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non- small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of lung
	Intervention:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Recruitment status:	All
Treffer	464	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	ISRCTN10047797, 2024: A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of two. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10047797 . 2024.	Nicht-E5
2.	JPRN-UMIN000026259, 2023: 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 - Phase II study of first-line pembrolizumab for advanced NSCLC patients with poor PS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026259 . 2023.	Nicht-E5
3.	Middleton G, Brock K, Summers Y, Connibear J, Shah R, Ottensmeier C, Shaw P, Ming-Lee S, Popat S, Barrie C, Barone G, Mant R, Savage JS, Billingham L, (et al.), 2018, Pembrolizumab in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the PePS2 trial, Annals of oncology: official journal of the european society for medical oncology. Vol.29, pp.viii497	Nicht-E5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	522	521 (Nr. 1-521)	1
EU-CTR	132	131 (Nr. 522-652)	1
ICTRP	464	461 (Nr. 653-1113)	3
Summe	1.118	1.113	5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01295827	Phase I Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma (KEYNOTE 001). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827	Nicht-E2
2.	NCT01840579	A Phase I Study of MK-3475 Alone in Subjects With Advanced Solid Tumors and in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy or Immunotherapy in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840579	Nicht-E1
3.	NCT01905657	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. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02007070	An Open-label, Non-randomized, Multi-center Phase Ib Study of MK-3475 in Subjects With PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007070	Nicht-E2
5.	NCT02009449	A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02009449	Nicht-E3
6.	NCT02039674	A Phase I/II Study of MK-3475 (SCH900475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674	Nicht-E2
7.	NCT02043665	A Phase 1, Dose-finding and Signal-seeking Study of the Safety & Efficacy of Intravenous CAVATAK® Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Late Stage Solid Tumours (VLA-009 STORM / KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043665	Nicht-E2
8.	NCT02079636	A Phase 1b Study of LY2835219 in Combination With Multiple Single Agent Options for Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079636	Nicht-E2
9.	NCT02085070	A Phase 2 Study of MK-3475 in Patients With Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085070	Nicht-E1
10.	NCT02122861	A Phase 1, Open-Label Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Intradermally Administered ID-LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed, or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122861	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT02142738	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. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738	Nicht-E1
12.	NCT02194738	Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial (ALCHEMIST). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194738	Nicht-E5
13.	NCT02220894	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). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894	Nicht-E3
14.	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316002	Nicht-E1
15.	NCT02343952	A Phase II Trial of Concurrent Chemoradiation With Consolidation Pembrolizumab for the Treatment of Inoperable or Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): HCRN LUN14-179. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343952	Nicht-E3
16.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955	Nicht-E2
17.	NCT02364609	A Phase I/Ib Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) and Afatinib in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364609	Nicht-E2
18.	NCT02376699	A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study of SEA-CD40 in Adult Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376699	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	NCT02382406	A Phase I/II Study of Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02382406	Nicht-E2
20.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248	Nicht-E2
21.	NCT02407171	A Phase I/II Trial of Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407171	Nicht-E2
22.	NCT02419495	Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419495	Nicht-E2
23.	NCT02422381	A Phase I/II Study of MK-3475 With Gemcitabine in Patients With Previously-Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422381	Nicht-E2
24.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432963	Nicht-E2
25.	NCT02437136	A Phase 1b/2, Open-label, Dose Escalation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, With Expansion Cohorts in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437136	Nicht-E2
26.	NCT02439450	A Phase 1b/2 Study of Viagenpumatucl-L (HS-110) in Combination With Multiple Treatment Regimens in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (The "DURGA" Trial). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439450	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27.	NCT02443324	An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324	Nicht-E2
28.	NCT02444741	Phase I/II Trial of MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444741	Nicht-E2
29.	NCT02448303	A Phase 2 Proof-of-Concept Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448303	Nicht-E2
30.	NCT02451930	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab With Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451930	Nicht-E1
31.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452424	Nicht-E2
32.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475213	Nicht-E2
33.	NCT02492568	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492568	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	NCT02511184	A PHASE 1B STUDY OF CRIZOTINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB (MK-3475) IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED ALK-TRANSLOCATED NON SMALL CELL LUNG CANCER. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511184	Nicht-E2
35.	NCT02523469	A Phase IB/II Study of Nivolumab In Combination With ALT-803 In Patients With Pretreated, Advanced, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523469	Nicht-E2
36.	NCT02528357	A Phase I, Open-Label Study of GSK3174998 Administered Alone and in Combination With Anticancer Agents Including Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528357	Nicht-E2
37.	NCT02546986	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Study to Assess the Safety and Efficacy of CC-486 (Oral Azacitidine) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Plus Placebo in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546986	Nicht-E3
38.	NCT02563548	A Phase 1B Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Selected Hyaluronan-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548	Nicht-E2
39.	NCT02564380	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564380	Nicht-E1
40.	NCT02574598	A Randomized Crossover, Phase II Clinical Trial of MK-3475 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574598	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	NCT02575404	Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575404	Nicht-E2
42.	NCT02578680	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680	Nicht-E2
43.	NCT02581943	Immune Response in Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Performance Status of 2 Treated With a Combination of Pembrolizumab and Low Dose Weekly Carboplatin/Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581943	Nicht-E1
44.	NCT02591615	Randomized Phase II Trial Evaluating the Optimal Sequencing of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in Patients With Chemotherapy Naive Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591615	Nicht-E1
45.	NCT02595866	Phase I Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Relapsed/Refractory or Disseminated Malignant Neoplasm. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595866	Nicht-E5
46.	NCT02621398	Moving PD-1 Blockade With Pembrolizumab Into Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02621398	Nicht-E2
47.	NCT02635672	An Open-label, Multicenter Phase I Dose Escalation Study to Characterize Safety, Tolerability, Preliminary Anti-tumor Activity, Pharmacokinetics and Maximum Tolerated Dose of VIP152 (BAY 1251152) as Monotherapy or Combination Therapy in Subjects With Advanced Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635672	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	NCT02638090	A Phase I/II Study of Pembrolizumab and Vorinostat in Patients With Immune Therapy Naïve and Immune Therapy Pretreated Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638090	Nicht-E1
49.	NCT02658097	A Phase II Trial of Pembrolizumab Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658097	Nicht-E1
50.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661100	Nicht-E2
51.	NCT02681549	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681549	Nicht-E1
52.	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel After Standard First-Line Induction Chemotherapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684461	Nicht-E2
53.	NCT02705820	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. (SWIPE). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705820	Nicht-E1
54.	NCT02710396	Identifying Genetic Predictors of Durable Clinical Benefit to Pembrolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02710396	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	NCT02713529	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713529	Nicht-E2
56.	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733159	Nicht-E5
57.	NCT02733250	A Phase I/II Study of Pembrolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733250	Nicht-E2
58.	NCT02758587	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 (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02758587	Nicht-E2
59.	NCT02760225	⁸⁹ Zr-pembrolizumab-PET Imaging in Patients With Locally Advanced or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760225	Nicht-E5
60.	NCT02775435	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775435	Nicht-E1
61.	NCT02779751	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. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02779751	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	NCT02783300	A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Subjects With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783300	Nicht-E2
63.	NCT02799095	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-1. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799095	Nicht-E2
64.	NCT02818920	Pembrolizumab Prior to Surgery for Stage 1B, 2 or 3A Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818920	Nicht-E1
65.	NCT02824965	A Phase I/II Open-label Trial of Intravenous CAVATAK TM in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824965	Nicht-E2
66.	NCT02835690	An Open-label, Randomized Phase I Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02835690	Nicht-E3
67.	NCT02840994	A Phase 1 Trial of CV301 in Combination With Anti- PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02840994	Nicht-E2
68.	NCT02858869	Pilot Study of Pembrolizumab and Stereotactic Radio-Surgery (SRS) for Patients With Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Brain Metastases (BM). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858869	Nicht-E1
69.	NCT02862457	A Phase I Study of INCB024360 (Epacadostat) Alone, INCB024360 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475), and INCB024360 and Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-434). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02862457	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	NCT02864394	A Multinational, Multicenter, Phase III, Randomized Open-label Trial of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864394	Nicht-E3
71.	NCT02879760	A Phase 1/2 Trial of MG1 Maraba Expressing MAGE-A3 (MG1-MAGEA3), With Adenovirus Vaccine Expressing MAGE-A3 (Ad-MAGEA3), in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879760	Nicht-E2
72.	NCT02879994	A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Treatment Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879994	Nicht-E5
73.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903914	Nicht-E2
74.	NCT02909452	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors (SNDX-275-0141, MK3475-460/KEYNOTE-460). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909452	Nicht-E2
75.	NCT02922764	A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Expansion in Select Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02922764	Nicht-E2
76.	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for Early Stage NSCLC - Phase I Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938624	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77.	NCT02949843	Phase II Pilot Study Evaluating Strategies to Overcome Resistance at the Time of Progression for Patients With Non-small Cell Lung Cancers Harboring Major Oncogenic Drivers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949843	Nicht-E1
78.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952989	Nicht-E2
79.	NCT02955290	A Phase I/II Basket Trial of the EGF Vaccine CIMAvax in Combination With Anti-PD1 Therapy in Patients With Advanced NSCLC or Squamous Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955290	Nicht-E2
80.	NCT02955758	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Metastatic Non-squamous NSCLC Examining Circulating Tumor DNA Levels as a Surrogate Biomarker of Response. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955758	Nicht-E1
81.	NCT02959437	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 Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite-Stable Colorectal Cancer (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959437	Nicht-E2
82.	NCT02963610	A Phase I Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Relapsed and/or Refractory Solid Tumors With Phase II Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963610	Nicht-E2
83.	NCT02987998	A Phase I Safety and Feasibility Study of Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in Resectable Stage 3A Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987998	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
84.	NCT02998567	HyPeR: A Phase 1, Dose Escalation Study of Guadecitabine /ASTX727 in Combination With Pembrolizumab (MK3475) in Patients With Refractory Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998567	Nicht-E2
85.	NCT03003468	A Phase Ib/II Study of Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab and Imprime PGG for Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03003468	Nicht-E1
86.	NCT03004183	Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Oncolytic Virus Therapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Followed by Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004183	Nicht-E1
87.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006887	Nicht-E2
88.	NCT03035890	Use of Response-Adapted Hypofractionated Radiation Therapy to Potentiate the Systemic Immune Response to Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03035890	Nicht-E1
89.	NCT03049618	A Phase IIa Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD-1 Antibody (Pembrolizumab, MK3475) in Patients With Non-small Cell Lung and Head/Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049618	Nicht-E2
90.	NCT03050060	ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03050060	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
91.	NCT03053856	Phase II, Single-arm Study of Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053856	Nicht-E3
92.	NCT03065764	89Zirconium-labeled Pembrolizumab as Predictive Imaging Biomarker of Response and Toxicity in Pembrolizumab Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer - a Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03065764	Nicht-E5
93.	NCT03083808	A Phase II Trial of Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With PD-1 or PD-L1 Inhibitor: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-029. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03083808	Nicht-E2
94.	NCT03085914	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085914	Nicht-E2
95.	NCT03087760	Phase II Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087760	Nicht-E3
96.	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own Patient-derived Xenograft (PDX): Comparative Study of Clinical Response and In-vivo Antitumor Response Using Their Humanized CD34 PDX (Hu-CD34 PDX). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03134456	Nicht-E1
97.	NCT03137771	Maintenance Systemic Therapy Versus Local Consolidative Therapy (LCT) Plus Maintenance Systemic Therapy for Limited Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II/III Trial. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137771	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98.	NCT03138889	A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03138889	Nicht-E2
99.	NCT03157089	LUX-Lung IO: 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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157089	Nicht-E2
100.	NCT03166254	Pilot Feasibility Study of the Combination of a 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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03166254	Nicht-E2
101.	NCT03184571	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03184571	Nicht-E2
102.	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer [NEOMUN]. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197467	Nicht-E1
103.	NCT03217071	PembroX: Enhancing the Immunogenicity of Non-Small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiotherapy Delivered in the Preoperative Window, A Randomized Phase II Study With Correlative Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217071	Nicht-E3
104.	NCT03220477	Phase I/Ib Study of Combined Pembrolizumab Plus Guadecitabine and Mocetinostat for Patients With Advanced NSCLC (DOSE SELECTION). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220477	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
105.	NCT03224871	UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Are Refractory to PD 1 / PD L1 Blockade.. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224871	Nicht-E2
106.	NCT03225664	A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - (IM-BATTLE-2 Program). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03225664	Nicht-E1
107.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228667	Nicht-E1
108.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03229278	Nicht-E1
109.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233724	Nicht-E1
110.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236935	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
111.	NCT03242915	Phase II Multi-center Study of Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients With Targetable Genetic Alterations in Their Tumor Previously Treated With Appropriate Targeted Agents With Progressive Disease. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03242915	Nicht-E2
112.	NCT03245177	A Phase I Study of Pembrolizumab Anti PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03245177	Nicht-E2
113.	NCT03254004	Postoperative Pembrolizumab for the Patients Who Have Solid Predominant or Micropapillary Lung Adenocarcinoma With Pathologic Stage I and Primary Tumor Than 4 cm. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03254004	Nicht-E5
114.	NCT03257722	A Phase Ib /II Trial of Pembrolizumab and Idelalisib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257722	Nicht-E2
115.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265080	Nicht-E1
116.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277352	Nicht-E2
117.	NCT03293680	Survival, Quality of Life and Self-reported Outcomes of Elderly Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab (MK-3475) in the First Line Setting. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03293680	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118.	NCT03299088	A Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) and Trametinib Focused on Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299088	Nicht-E1
119.	NCT03302234	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab Plus Ipilimumab vs Pembrolizumab Plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors Are PD-L1 Positive (TPS \geq 50%) (KEYNOTE-598). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03302234	Nicht-E1
120.	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307759	Nicht-E1
121.	NCT03307785	Phase 1b Dose-Finding Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042 in Patients With Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307785	Nicht-E2
122.	NCT03308942	Phase 2, Multi-Arm Study of Niraparib Administered Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308942	Nicht-E2
123.	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG and Radiomics to Guide Combined Radiation and Systemic Immune Modulating Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03311672	Nicht-E2
124.	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03313804	Nicht-E2
125.	NCT03322540	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03322540	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126.	NCT03322566	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03322566	Nicht-E2
127.	NCT03325166	The Use of Perfusion MRI Using Ferumoxytol and Small Molecular Weight Gadolinium (Gd) Agents to Assess Response to Pembrolizumab in Brain Metastases and Systemic Lesions in NSCLC: A Comparison of Imaging Modalities to Address Brain Metastases, Pseudoprogression, and Systemic Lesion Tumor Flare (Neuro-Check Pilot). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325166	Nicht-E1
128.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950	Nicht-E2
129.	NCT03360630	Autologous Dendritic Cell-cytokine Induced Killer Cell Immunotherapy Combined Anti-PD1 in Advanced NSCLC: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03360630	Nicht-E3
130.	NCT03361228	An Open-Label, Multicenter, Nonrandomized, Dose-Escalation, and Tumor-Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat (INCB024360), With or Without Pembrolizumab, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361228	Nicht-E2
131.	NCT03371992	Pilot Study of the Nilogen Ex-Vivo Assay (3D-EX) and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 (Nivolumab, Embrolizumab) or Anti-PDL1(Atezolizumab) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03371992	Nicht-E5
132.	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire Using Next-generation Sequencing (NGS) to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03373955	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
133.	NCT03379441	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance Therapy in Patients With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer Treated With Definitive Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03379441	Nicht-E1
134.	NCT03380871	An Open-Label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 With Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03380871	Nicht-E2
135.	NCT03382899	A Randomized Phase 2 Trial of AM0010 in Combination With Pembrolizumab vs. Pembrolizumab Alone as First-Line (1L) Therapy in Patients With Stage IV / Metastatic Wild Type (WT) Non-Small Cell Lung Cancer and Tumors With High Expression of PD-L1 (> 50%). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382899	Nicht-E1
136.	NCT03396445	A Phase 1 Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396445	Nicht-E2
137.	NCT03396497	A Multicenter, Open-Label Study of LYC-55716 in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396497	Nicht-E2
138.	NCT03411473	A Phase IIa Open-Label Trial of AGEN1884 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Chemotherapy Naïve, PD-L1 High, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411473	Nicht-E2
139.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412877	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
140.	NCT03417882	A Pilot, Open-Label, Multi-Center, Multi-Dose Study of GRN-1201 Added to Pembrolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer With High PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417882	Nicht-E1
141.	NCT03425006	Phase II Study of Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for First Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425006	Nicht-E2
142.	NCT03425643	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425643	Nicht-E2
143.	NCT03436056	Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03436056	Nicht-E1
144.	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery: Exploring Safety and Immunological Proof of Principle.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446911	Nicht-E2
145.	NCT03447678	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).. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03447678	Nicht-E5
146.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454451	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
147.	NCT03473925	A Phase II Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473925	Nicht-E2
148.	NCT03474497	UCDCC#272: A Phase I/II Study of Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Standard-of-Care PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474497	Nicht-E2
149.	NCT03476681	Phase 1/2 With Expansion Cohorts in a Study of NEO-201 in Adults With Chemo-Resistant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476681	Nicht-E2
150.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485209	Nicht-E2
151.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511391	Nicht-E3
152.	NCT03515629	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50%. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515629	Nicht-E1
153.	NCT03515837	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515837	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
154.	NCT03516981	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03516981	Nicht-E1
155.	NCT03520686	QUILT 2.023: A Phase 3, Open-Label, 3-Cohort Randomized Study of N-803, in Combination With Current Standard of Care VS Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520686	Nicht-E1
156.	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial (SPRINT). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523702	Nicht-E2
157.	NCT03525782	A Clinical Study of Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525782	Nicht-E2
158.	NCT03526887	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526887	Nicht-E3
159.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544723	Nicht-E2
160.	NCT03546361	A Phase I Trial of Intratumoral Administration of CCL21-Gene Modified Dendritic Cell (Ad-CCL21-DC) Combined With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546361	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
161.	NCT03559049	A Phase I/II Multi-site Study of Rucaparib and Pembrolizumab Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After Initial Therapy With Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559049	Nicht-E1
162.	NCT03562871	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03562871	Nicht-E1
163.	NCT03565445	A Phase 1b 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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565445	Nicht-E2
164.	NCT03571360	Expression/DNA Methylation of Cancer Testis Antigens May Predict Response to Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03571360	Nicht-E5
165.	NCT03574220	A Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab After Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Medically Inoperable Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574220	Nicht-E1
166.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589339	Nicht-E1
167.	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03590054	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
168.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621982	Nicht-E2
169.	NCT03625323	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 Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic Squamous Head and Neck Cancer (HNSCC) Receiving the Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03625323	Nicht-E2
170.	NCT03631199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631199	Nicht-E2
171.	NCT03631706	An Adaptive Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 (Bintrafusp Alfa) Versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients With PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631706	Nicht-E2
172.	NCT03631784	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 Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631784	Nicht-E2
173.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633110	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
174.	NCT03634241	Single-Arm, Phase II of Immunotherapy With Pembrolizumab for the Prevention of Lung Cancer (IMPRINT-Lung). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03634241	Nicht-E7
175.	NCT03637803	A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03637803	Nicht-E2
176.	NCT03645928	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03645928	Nicht-E1
177.	NCT03647163	Phase 1-2 Trial of Systemically Administered VSV-IFN β -NIS in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03647163	Nicht-E5
178.	NCT03656094	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656094	Nicht-E2
179.	NCT03664024	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined With Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03664024	Nicht-E1
180.	NCT03674567	Phase 1/2 Dose-Escalation and Expansion Study of FLX475 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674567	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181.	NCT03696212	Open Label, Single Arm, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Grapiprant (ARY-007) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03696212	Nicht-E2
182.	NCT03709147	Exploiting Metformin Plus/Minus Cyclic Fasting Mimicking Diet (FMD) to Improve the Efficacy of First Line Chemo-immunotherapy in Advanced LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709147	Nicht-E2
183.	NCT03709706	A Phase 1b/2a Pilot 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 in Combination With Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants With NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709706	Nicht-E1
184.	NCT03715205	A Prospective, Open-label, Phase 4 Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma or PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in India (Keynote-593). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03715205	Nicht-E1
185.	NCT03732664	ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732664	Nicht-E1
186.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735290	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	NCT03769129	A Prospective, Single Center, Randomized Control, Phase III Clinical Study for Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Patients With Stage IIIB-IV NSCLC Who Failed With First-line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769129	Nicht-E1
188.	NCT03774732	PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774732	Nicht-E1
189.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775850	Nicht-E2
190.	NCT03785249	A Phase 1/2 Multiple Expansion Cohort Trial of MRTX849 in Patients With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249	Nicht-E1
191.	NCT03793179	EA5163/S1709 INSIGNA : A Randomized, Phase III Study of Firstline Immunotherapy Alone or in Combination With Chemotherapy in Induction/Maintenance or Postprogression in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Immunobiomarker SIGNature-Driven Analysis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793179	Nicht-E1
192.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03809624	Nicht-E2
193.	NCT03825510	A Prospective Trail of Immunotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for the Treatment of Metastatic Lung Cancer: SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825510	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
194.	NCT03829319	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829319	Nicht-E1
195.	NCT03829332	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) Whose Tumors Have a Tumor Proportion Score (TPS) Greater Than or Equal to 1% (LEAP-007). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829332	Nicht-E1
196.	NCT03832348	18-FDG Tumour Metabolism Changes in PDL1 Superior to 50% Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832348	Nicht-E1
197.	NCT03836352	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Study of an Immunotherapeutic Treatment, DPX-Survivac in Combination With Low Dose Cyclophosphamide and Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced and Recurrent Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836352	Nicht-E2
198.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841110	Nicht-E2
199.	NCT03846310	A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846310	Nicht-E2
200.	NCT03847519	A Phase 1/2, Open-Label Study of ADXS-503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03847519	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
201.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469	Nicht-E2
202.	NCT03850444	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). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444	Nicht-E2
203.	NCT03861793	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 (001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861793	Nicht-E2
204.	NCT03867175	A Randomized Trial of Consolidative Immunotherapy With vs Without Thoracic Radiotherapy and / or Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) After First-Line Systemic Therapy for Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867175	Nicht-E1
205.	NCT03875092	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875092	Nicht-E1
206.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488	Nicht-E1
207.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917381	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
208.	NCT03924869	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 Unresected Stages I or II Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924869	Nicht-E2
209.	NCT03948763	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study to Assess the Safety and Tolerability of mRNA-5671/V941 as a Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With KRAS Mutant Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, Colorectal Cancer or Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948763	Nicht-E2
210.	NCT03950674	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950674	Nicht-E1
211.	NCT03968419	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). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03968419	Nicht-E2
212.	NCT03970746	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, Associated or Not With Anti-PD-1 Treatment in Patients With Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970746	Nicht-E2
213.	NCT03971474	A Phase II Randomized Study of Ramucirumab Plus MK3475 (Pembrolizumab) Versus Standard of Care for Patients Previously Treated With Immunotherapy for Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (Lung-MAP Non-Matched Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971474	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
214.	NCT03976323	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination With Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants With Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976323	Nicht-E1
215.	NCT03976362	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination With Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab With or Without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976362	Nicht-E1
216.	NCT03976375	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 Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (LEAP-008). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976375	Nicht-E1
217.	NCT03991819	Phase I/Ib Study of Binimetinib, a MEK Inhibitor, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03991819	Nicht-E2
218.	NCT03996473	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03996473	Nicht-E1
219.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007744	Nicht-E2
220.	NCT04027946	A Phase II Study of LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04027946	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	NCT04032418	Randomized Phase II Study of Pembrolizumab 200mg every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in NSCLC With Clinical Benefit to Pembrolizumab Monotherapy: Multicenter International Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032418	Nicht-E3
222.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032704	Nicht-E1
223.	NCT04032847	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032847	Nicht-E1
224.	NCT04040361	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04040361	Nicht-E5
225.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701	Nicht-E2
226.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044859	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	NCT04060342	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 With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060342	Nicht-E2
228.	NCT04061590	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab-Based Combination Immunotherapy in the Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04061590	Nicht-E1
229.	NCT04076228	Immunophenotyping, Molecular Analysis and Functional Characterization of Cluster of Differentiation Expressing Cells and/or Other Immune Populations in Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04076228	Nicht-E5
230.	NCT04083599	A First-in-Human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of GEN1042 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083599	Nicht-E2
231.	NCT04093167	A Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II/III Study of CTDNA Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093167	Nicht-E1
232.	NCT04094909	Efficacy and Safety of Rh-endostatin (Endostar) Combined With Platinum-based Doublet Chemotherapy and Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094909	Nicht-E2
233.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04107168	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
234.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136	Nicht-E3
235.	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115410	Nicht-E5
236.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116320	Nicht-E2
237.	NCT04120454	An Investigator-Sponsored Phase 2 Single Arm Trial of Ramucirumab and Pembrolizumab in Patients With EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04120454	Nicht-E1
238.	NCT04130516	A Multicenter Phase 1-2A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of LNS8801 in Patients With Advanced Cancer With and Without Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130516	Nicht-E2
239.	NCT04139317	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 Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 ≥ 50%. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139317	Nicht-E1
240.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140526	Nicht-E2
241.	NCT04146064	Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146064	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
242.	NCT04148937	A Phase 1 Multicenter Global First in Human Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04148937	Nicht-E2
243.	NCT04153097	Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153097	Nicht-E5
244.	NCT04153734	Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Patients With PD-L1 \geq 50% Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Multicenter Prospective Single Arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153734	Nicht-E2
245.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985	Nicht-E3
246.	NCT04158700	Phase 1b/2 Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158700	Nicht-E2
247.	NCT04164745	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164745	Nicht-E2
248.	NCT04165070	KEYMAKER-U01 Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Treatment-Naïve Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165070	Nicht-E2
249.	NCT04165083	KEYMAKER-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 Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165083	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
250.	NCT04165096	KEYMAKER-U01 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 With Anti-PD-(L)1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165096	Nicht-E1
251.	NCT04165798	KEYMAKER-U01 Master Study: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Either Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy or With Pembrolizumab Alone in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165798	Nicht-E1
252.	NCT04166487	Pilot Study of Serial Plasma Genotyping to Guide the Adaptive Treatment of Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166487	Nicht-E1
253.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and Response to Laser Interstitial Thermosterapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187872	Nicht-E1
254.	NCT04194944	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944	Nicht-E2
255.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198766	Nicht-E2
256.	NCT04216316	A Phase IB and Randomized Open-Label Phase II Study of Berzosertib (M6620, VX-970) in Combination With Carboplatin/Gemcitabine/Pembrolizumab in Patients With Chemotherapy-Naïve Advanced Non-Small Cell Lung Cancer of Squamous Cell Histology. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216316	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
257.	NCT04222972	A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of RET Fusion-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972	Nicht-E1
258.	NCT04225117	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117	Nicht-E1
259.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113	Nicht-E2
260.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244552	Nicht-E2
261.	NCT04252365	A Randomized Controlled, Phase II Trial Comparing Sintilimab and Pembrolizumab at First-line Setting in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252365	Nicht-E1
262.	NCT04253964	Phase II Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253964	Nicht-E1
263.	NCT04256707	Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04256707	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
264.	NCT04262466	Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advance PRAME-Positive Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262466	Nicht-E2
265.	NCT04265534	A Phase 2 Randomized, Multicenter, Double-Blind Study of the Glutaminase Inhibitor Telaglenastat With Pembrolizumab and Chemotherapy Versus Placebo With Pembrolizumab and Chemotherapy in First-Line, Metastatic KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04265534	Nicht-E1
266.	NCT04266730	Phase I Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Administered Concurrently With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04266730	Nicht-E2
267.	NCT04267848	Integration of Immunotherapy Into Adjuvant Therapy for Resected NSCLC: ALCHEMIST Chemo-IO (ACCIO). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04267848	Nicht-E2
268.	NCT04274907	A Phase 1b Study of Venetoclax in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Previously Untreated NSCLC Whose Tumors Have High PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274907	Nicht-E1
269.	NCT04282044	A Phase 1 Study of the Safety and Efficacy of CRX100 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282044	Nicht-E1
270.	NCT04291755	Development and Analysis of a Sample Bank (Blood, Urine, and Stool) for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Blood, Urinary Tract, and Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291755	Nicht-E5
271.	NCT04297605	A Pilot 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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04297605	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
272.	NCT04306900	Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Activity of TTX-030 (Anti-CD39) in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306900	Nicht-E2
273.	NCT04317534	A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Pembrolizumab Versus Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-153. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317534	Nicht-E1
274.	NCT04324151	Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable Non-driver Gene Mutation Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324151	Nicht-E2
275.	NCT04332367	Phase II, Single-Arm Study Of Carboplatin, Weekly Taxane, And Ramucirumab In Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Progressive Disease On Maintenance Pemetrexed And/Or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332367	Nicht-E1
276.	NCT04332653	An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332653	Nicht-E1
277.	NCT04333004	Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333004	Nicht-E1
278.	NCT04336098	A Phase 1 Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336098	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
279.	NCT04339218	Cryoablation in Combination (or Not) With Pembrolizumab and Pemetrexed-carboplatin in First-line Treatment for Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma: A Randomized Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339218	Nicht-E1
280.	NCT04340882	A Phase 2 Study of Docetaxel, Ramucirumab, and Pembrolizumab for Patients With Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340882	Nicht-E1
281.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344795	Nicht-E1
282.	NCT04355806	A Cohort Study to Evaluate the Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on the Immunogenicity, Safety and Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355806	Nicht-E3
283.	NCT04370587	A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of the Safety and Tolerability of T3011 Administered Via Intratumoral Injection as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370587	Nicht-E1
284.	NCT04374877	A Phase 1/1b Study of CHS-388 (Formerly Known as SRF388) in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374877	Nicht-E2
285.	NCT04380636	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380636	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
286.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383938	Nicht-E2
287.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389632	Nicht-E1
288.	NCT04393883	A Randomized, National Multicenter Clinical Study Comparing Pembrolizumab With Maintenance Therapy Every 3 Weeks and Every 6 Weeks for First-line Treatment of PD-L1 $\geq 1\%$ Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04393883	Nicht-E3
289.	NCT04394624	Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Used in Combination With Ramucirumab or Ramucirumab and Pembrolizumab in Metastatic, Non-squamous, Non Small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC) Patients With CEACAM5-positive Tumors, Previously Treated With Platinum-based Chemotherapy and an Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394624	Nicht-E1
290.	NCT04396457	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%: CJLSG1901. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04396457	Nicht-E2
291.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432857	Nicht-E2
292.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452214	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
293.	NCT04460456	A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456	Nicht-E2
294.	NCT04465942	Immunotherapy in Lung Cancer: Which Treatment After Immunotherapy Cessation: A Prospective Registry From the European Lung Cancer Working Party. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04465942	Nicht-E1
295.	NCT04475939	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/IIIC or IV Non-Small Cell Lung Cancer (ZEAL-1L). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475939	Nicht-E3
296.	NCT04485013	A Phase 1a/1b Dose Escalation/Expansion Study of TTX-080, an HLA-G Antagonist, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Cetuximab in Patients With Advanced Solid Refractory/Resistant Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485013	Nicht-E2
297.	NCT04490564	A Clinical Performance Study to Validate the Use of Novel Molecular Diagnostic Assays for the Detection of Cancer Biomarkers in Peripheral Blood and Primary Tumor Tissue of Patients With Recurrent/Metastatic HNSCC, NSCLC or Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04490564	Nicht-E1
298.	NCT04515979	A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Vactosertib in Combination With Pembrolizumab as a First-line Treatment for Subjects With PD-L1 Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515979	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
299.	NCT04524689	Open-label, Phase 2 Study of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With CEACAM5 Positive Expression Advanced/Metastatic Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524689	Nicht-E2
300.	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526691	Nicht-E2
301.	NCT04533451	Older Non-Small Cell Lung Cancer Patients (>= 70 Years of Age) Treated With First-Line MK-3475 (Pembrolizumab)+/- Chemotherapy (Oncologist's/Patient's Choice). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533451	Nicht-E1
302.	NCT04547504	Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 Expression ≥50%. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04547504	Nicht-E1
303.	NCT04552535	Real-World Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Immunotherapy in the Treatment of Metastatic, Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Multi-Site Retrospective Chart Review Study in the U.S.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04552535	Nicht-E1
304.	NCT04557007	Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Treatment-naïve Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557007	Nicht-E2
305.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04561362	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
306.	NCT04571632	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 Subtitle v3.0: 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 Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571632	Nicht-E2
307.	NCT04581824	A Randomized, Phase 2, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581824	Nicht-E1
308.	NCT04585035	A Phase 1/2, Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of D-1553 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors With KRasG12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585035	Nicht-E1
309.	NCT04586465	Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-programmed Cell Death Protein 1 Combination With Chemotherapy for Stage IIa-IIIb Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586465	Nicht-E1
310.	NCT04595734	A Retrospective Study of Clinical Outcomes and Liver-related Toxicity of Patients With Lung Cancer Treated With Immune-checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595734	Nicht-E5
311.	NCT04609566	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04609566	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
312.	NCT04613596	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613596	Nicht-E2
313.	NCT04619797	A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619797	Nicht-E1
314.	NCT04622007	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Tomivosertib in Combination With Anti-PD-(L)1 Therapy in Subjects With NSCLC as First Line Therapy or When Progressing on Single-Agent First-Line Anti PD (L)1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622007	Nicht-E3
315.	NCT04638582	Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab or Pembrolizumab With Histology-Specific Chemotherapy for Operable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638582	Nicht-E1
316.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929	Nicht-E1
317.	NCT04670107	The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Progressed NSCLC Patients With Multi-line Therapy : a PhaseIB Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04670107	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
318.	NCT04676412	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Participants With Treatment-naïve, Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Tumors Have a Tumor Proportion Score (TPS) Greater Than or Equal to 1% (LEAP-007). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04676412	Nicht-E1
319.	NCT04677361	A Pilot Study to Assess the Feasibility of Expanding Marrow Infiltrating Lymphocytes (MILs™) From Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Subsequently the Efficacy and Safety of MILs™ in Combination With Pembrolizumab in Patients With NSCLC and SCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677361	Nicht-E2
320.	NCT04682431	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY159 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682431	Nicht-E1
321.	NCT04691375	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY314 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04691375	Nicht-E2
322.	NCT04698681	Screening Protocol to Detect Mutation of KEAP1 or NRF2/NFE2L2 Genes in Patients With Stage IV, 1L Non-Small Cell Lung Cancer to Determine Eligibility for the KEAPSAKE Clinical Trial (NCT04265534). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698681	Nicht-E2
323.	NCT04699123	The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04699123	Nicht-E2
324.	NCT04701476	An Open Label Phase II Study for the Treatment of Liver Metastatic Colorectal Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer With a Combination of TATE (Trans-Arterial Tirapazamine Embolization) and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701476	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
325.	NCT04716933	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04716933	Nicht-E1
326.	NCT04720976	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-3312 Based Combination Therapies in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04720976	Nicht-E1
327.	NCT04725188	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-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725188	Nicht-E1
328.	NCT04725331	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 Metastatic/Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725331	Nicht-E2
329.	NCT04736173	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Combined With AB154 in Front-Line, PD-L1-High, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04736173	Nicht-E1
330.	NCT04738487	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-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04738487	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
331.	NCT04746924	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746924	Nicht-E3
332.	NCT04750083	A Phase II/III Study Comparing HX008 (a Humanized Monoclonal Antibody Against PD-1) Plus Chemotherapy With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04750083	Nicht-E2
333.	NCT04754815	Phase II Study of Pemetrexed or Nab-paclitaxel With Pembrolizumab in Elderly (>= 75 Years) Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754815	Nicht-E1
334.	NCT04787042	A First-In-Human Phase 1/2 Open-Label Study of Intravenous ST-067, Subcutaneous ST-067 With or Without Obinutuzumab Pre-Treatment, and ST-067 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04787042	Nicht-E1
335.	NCT04790682	Liquid Biopsy to predict Responses To First-line immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04790682	Nicht-E1
336.	NCT04791215	An Observational Study of Circulating Tumor DNA Genetic Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04791215	Nicht-E5
337.	NCT04793815	Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Improve Cancer Immunogenicity and Augment Immunotherapy Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793815	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
338.	NCT04807114	A Single-cell Approach to Identify Biomarkers of Efficacy and Toxicity for Immune Checkpoint Blockade in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04807114	Nicht-E5
339.	NCT04856176	A Phase II Trial of GM-CSF Plus Maintenance Pembrolizumab +/- Pemetrexed After Completion of First Line Chemo-Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With PDL-1 of 1%-49%. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856176	Nicht-E1
340.	NCT04866485	An Open-Label, Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK/PD and Preliminary Efficacy of HBM4003 in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04866485	Nicht-E1
341.	NCT04875585	Phase II Trial Exploring Combined Neoadjuvant Therapy With Pembrolizumab/Lenvatinib and Adjuvant Pembrolizumab in Patients With Surgically Resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04875585	Nicht-E1
342.	NCT04879316	Analysis of Nutritional Biomarkers to Predict the Efficacy of Immunotherapy by Anti-PD/PDL1 Checkpoints Inhibitors in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879316	Nicht-E1
343.	NCT04879849	An Open-label, Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Antitumor Activity of TAK-676 With Pembrolizumab Following Radiation Therapy in the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer, Triple-negative Breast Cancer, or Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck That Has Progressed on Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879849	Nicht-E2
344.	NCT04886401	Retrospective Observational Study on Prediction of Response to PD-1 Immunotherapy in Patients With Non Small Cell Lung Cancer Mass Tissue Imaging HyperIONTM. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886401	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
345.	NCT04892472	EF-36/Keynote B36: A Pilot, Randomized, Open-label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab for First Line Treatment of Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04892472	Nicht-E5
346.	NCT04902040	An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04902040	Nicht-E2
347.	NCT04909034	A Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety and Potential Efficacy of MS-20 In Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909034	Nicht-E2
348.	NCT04909684	Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909684	Nicht-E3
349.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337	Nicht-E2
350.	NCT04914897	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04914897	Nicht-E1
351.	NCT04925986	Phase 2 Trial of Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925986	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
352.	NCT04929041	A Randomized Phase II/III Trial of Modern Immunotherapy Based Systemic Therapy With or Without SBRT for PD-L1-Negative, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929041	Nicht-E1
353.	NCT04939701	A Phase 1/2 Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of ASP0739 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors Known to Express NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939701	Nicht-E2
354.	NCT04951583	Phase II Trial of Fecal Microbial Transplantation in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951583	Nicht-E5
355.	NCT04956640	A Phase 1/2 Study of LY3537982 in Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956640	Nicht-E1
356.	NCT04956692	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956692	Nicht-E1
357.	NCT04964479	A Randomized, Blind, Parallel Controlled, Multicenter Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus Pembrolizumab Injection as a First-line Treatment on Patient With Advanced NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964479	Nicht-E3
358.	NCT04964960	Phase II Investigation of Use of CNS Active Pembrolizumab and Chemotherapy for Asymptomatic Brain Metastasis From Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964960	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
359.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04967417	Nicht-E1
360.	NCT04977453	A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced, Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04977453	Nicht-E2
361.	NCT04989322	A Phase 2 Open-label Single-arm Study to Evaluate the Combination of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Targetable Mutation and Failed Standard Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989322	Nicht-E1
362.	NCT04990479	An Open-Label, Multicenter, Non-Randomized, Dose-Confirmation and Cohort-Expansion Phase 1b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Anti-Tumor Activity of Nons-PEV, With Pembrolizumab, in Patients With Unresectable Stage III / IV Cutaneous Melanoma and With Stage IV NSCLC (PDL1 ≥ 50%). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04990479	Nicht-E2
363.	NCT04993677	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04993677	Nicht-E1
364.	NCT04994795	Deep Learning-Enabled Exploration of Predictive Signatures in a Multicenter Retrospective and Prospective Observational Study Allowing the Analysis of the Aggregation of Multimodal Clinical, Biological, Genomic and Radiomics Data Associated With the Response to Treatment and Prognosis of Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994795	Nicht-E1
365.	NCT04998474	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04998474	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
366.	NCT04999202	An Open-label, Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of the Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibitor (AhRi) BAY 2416964 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04999202	Nicht-E2
367.	NCT05008861	Safety of Gut Microbiota Reconstruction Plus PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05008861	Nicht-E5
368.	NCT05023837	Evaluation of the Efficacy of Immunotherapy in Uncommon Pathological Types of Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05023837	Nicht-E5
369.	NCT05042375	A Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-center Phase III Study of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate Versus Pembrolizumab in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05042375	Nicht-E1
370.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05048797	Nicht-E2
371.	NCT05059951	ICI-combined Strategies Presented With Promising Efficacy in NSCLC Patients With Non-EGFR Oncogenic Genetic Alterations. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05059951	Nicht-E5
372.	NCT05061017	Phase IIA Basket Study of Pixatimod (PG545) in Combination With Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and Pixatimod (PG545) in Combination With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05061017	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
373.	NCT05062980	A Phase 1/2 Open-Label, Dose-Escalation and Clinical Response Study of Quaratusugene Ozeplasmid in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel With or Without Ramucirumab in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05062980	Nicht-E2
374.	NCT05064280	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With TNBC, NSCLC, and Other Tumor Types and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064280	Nicht-E1
375.	NCT05069935	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069935	Nicht-E2
376.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070247	Nicht-E2
377.	NCT05077709	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 NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05077709	Nicht-E1
378.	NCT05078931	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05078931	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
379.	NCT05081609	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 β/γ Alone or in Combination With Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081609	Nicht-E1
380.	NCT05081674	Evaluation of Costs and Outcomes of the Implementation of Treatment Protocol Based on Rational Utilization of Anti-PD1 Agents in Patients With Non-small-cell Lung Cancer in the Brazilian Public Health System. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081674	Nicht-E3
381.	NCT05082610	A Phase 1 Study of HMBD-002-V4C26 (HMBD-002), a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05082610	Nicht-E2
382.	NCT05085028	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) Utilising a Novel Multi-arm Frequency-response Optimisation Design. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05085028	Nicht-E3
383.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086692	Nicht-E1
384.	NCT05096663	A Phase II/III Study of N-803 (ALT-803) Plus Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants With Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy (Lung-MAP Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096663	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
385.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098132	Nicht-E2
386.	NCT05117242	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination Pembrolizumab Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05117242	Nicht-E1
387.	NCT05127590	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). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05127590	Nicht-E2
388.	NCT05128487	A Phase 1/2, Open-label Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of NDI-101150 Administered as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128487	Nicht-E1
389.	NCT05141357	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05141357	Nicht-E2
390.	NCT05171062	Safety and Tolerability of Bexmarilimab Plus Pembrolizumab for Patients With Advanced (Inoperable or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171062	Nicht-E2
391.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05180799	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
392.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05186974	Nicht-E1
393.	NCT05195619	Phase Ib Study to Test the Feasibility and Safety of a Personalized Vaccine in Combination With Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05195619	Nicht-E2
394.	NCT05207371	Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for Advanced and Relapse NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207371	Nicht-E2
395.	NCT05208762	A Phase 1 Study of SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05208762	Nicht-E1
396.	NCT05215340	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 \geq 50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215340	Nicht-E3
397.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574	Nicht-E2
398.	NCT05222087	PRIME_LUNG: Primary Radiotherapy In METastatic Lung Cancer. A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05222087	Nicht-E1
399.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05226598	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
400.	NCT05226728	Clinical Efficacy and Safety of Individual Pembrolizumab Administration Based on Pharmacokinetic in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single Arm, Exploratory Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05226728	Nicht-E1
401.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05229614	Nicht-E2
402.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05234606	Nicht-E2
403.	NCT05255302	A Phase II-III Randomized Trial Evaluating Maintenance Pembrolizumab (± Pemetrexed) Until Progression Versus Observation (± Pemetrexed) After 6 Months of Platinum-based Doublet Chemotherapy Plus Pembrolizumab Induction Treatment in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05255302	Nicht-E1
404.	NCT05256381	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. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256381	Nicht-E1
405.	NCT05258279	A Phase II Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab (MK-3475) for Patients With Pretreated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05258279	Nicht-E1
406.	NCT05260606	Imaging Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: Prospective Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05260606	Nicht-E4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
407.	NCT05266846	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Alectinib Failed ALK-rearranged Advanced Lung Adenocarcinoma Patients With Persistent 5'ALK: An Open Label, Single Arm, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05266846	Nicht-E1
408.	NCT05267366	Phase II Randomized Trial of Carboplatin/Cisplatin+Pemetrexed+PD-1 Inhibitor+/- Bevacizumab in Stage IV Non-squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267366	Nicht-E1
409.	NCT05267470	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267470	Nicht-E1
410.	NCT05269381	A Phase I Pilot Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269381	Nicht-E1
411.	NCT05273827	Clinical Observation of the Effect of Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy on Perioperative Analgesia and Postoperative Delirium in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05273827	Nicht-E4
412.	NCT05298423	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab With Pembrolizumab) in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05298423	Nicht-E1
413.	NCT05303493	Phase I Trial of Camu Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05303493	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
414.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618	Nicht-E1
415.	NCT05317858	A Randomized Pivotal Study Assessing the Efficacy of Targeted Blood-brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound During the Standard of Care Treatment of Brain Metastases of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Origin. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05317858	Nicht-E1
416.	NCT05321212	Efficacy (Systemic and Cerebral) and Safety of PEMbrolizumab PD-L1-positive (More Than 50% of Tumor Cells), Advanced Non-small-cell Lung Cancer : A Study of Real Life in Brittany .. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05321212	Nicht-E5
417.	NCT05338580	A Multi-center, Open-label Phase II Clinical Trial of TJ271 Injection in Combination With Pembrolizumab in Chinese Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338580	Nicht-E1
418.	NCT05344209	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 Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05344209	Nicht-E1
419.	NCT05383716	A Prospective, Single-arm Phase II Trial of Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy (Chemo) in IIa-IIIb NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05383716	Nicht-E1
420.	NCT05393635	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Feasibility, and Preliminary Efficacy of ITIL-168 With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05393635	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
421.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05395052	Nicht-E1
422.	NCT05415358	A Prospective Study Of Immune Signatures In Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC) Patients At Completion Of Pembrolizumab Either As Monotherapy Or In Combination With Chemotherapy In The First Line Setting. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05415358	Nicht-E1
423.	NCT05418660	Observational Retro-prospective Study on Programmed Cell Death 1/ Programmed Cell Death Ligand1 (PD1/PDL1) Inhibitors Treatment Duration in Patients With Non Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418660	Nicht-E1
424.	NCT05430009	Phase I Trial of Feasibility and Safety of Liver SBRT in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430009	Nicht-E1
425.	NCT05467748	Phase Ib/II Study of Safety and Efficacy of EZH2 Inhibitor, Tazemetostat, and PD-1 Blockade for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05467748	Nicht-E1
426.	NCT05469178	Phase 1b/2a Safety and Tolerability Study of Bemcentinib With Pembrolizumab/Carboplatin/Pemetrexed in Subjects With Untreated Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Without/With a STK11 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469178	Nicht-E1
427.	NCT05492682	A Study to Evaluate the Safety and Immune Activity of PeptiCRAd-1 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Injectable Solid Tumors in Indications Known to Express NY-ESO-1 and MAGE-A3. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05492682	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
428.	NCT05493566	A Biomarker Study of Low-Dose IL-2 Plus Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05493566	Nicht-E1
429.	NCT05499390	A Randomized Controlled, Multi-center Phase III Clinical Trial of AK112 Versus Pembrolizumab as First-line Treatment for PD-L1-Positive Locally-Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05499390	Nicht-E1
430.	NCT05501665	SiCARIO (Split Course Adaptive Radioimmunotherapy) for the Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Using Biologically-Adaptive Radiotherapy - A Phase I/II Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501665	Nicht-E1
431.	NCT05502237	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 With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05502237	Nicht-E1
432.	NCT05537740	First-in-human Dose-escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Anti-CCR8 Antibody BAY 3375968 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05537740	Nicht-E1
433.	NCT05555732	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05555732	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
434.	NCT05565378	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, Programmed Death Ligand 1-Selected Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565378	Nicht-E1
435.	NCT05566223	A Phase 1/2 Trial (CheckCell-2) in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Administering Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Which the Gene Encoding CISH Was Inactivated Using the CRISPR/Cas9 System. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05566223	Nicht-E1
436.	NCT05570825	A Phase 2 Trial of SX-682 and Pembrolizumab in Patients With Treatment Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05570825	Nicht-E1
437.	NCT05576077	A Phase 1b Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies (STARLING). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576077	Nicht-E1
438.	NCT05578222	Efficacy and Safety of Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Complicated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Prospective, Single-arm, Single-center Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578222	Nicht-E1
439.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05585034	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
440.	NCT05589818	A Phase II Study of the Effects of Pembrolizumab on Quality of Life for Patients With Treatment-Naïve, Advanced or Metastatic NSCLC and Poor Performance Status. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05589818	Nicht-E1
441.	NCT05599789	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel in Previously Treated Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer and Progressive Disease (PD) After Immunotherapy (Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor) Alone or in Combination With Platinum-doublet Chemotherapy (KeyPemls-004). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599789	Nicht-E1
442.	NCT05609578	A Phase 2 Trial of Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05609578	Nicht-E1
443.	NCT05609968	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-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater Than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05609968	Nicht-E1
444.	NCT05613413	LUNG-IST-127: A Pilot Phase II Study of Maintenance Cabozantinib Plus Pembrolizumab (CP) for Patients With Metastatic sqNSCLC With Disease Control Following Induction Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05613413	Nicht-E1
445.	NCT05614102	An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tumor Response Profile of the Diacylglycerol Kinase Zeta Inhibitor (DGKzi) BAY 2965501 as Monotherapy, and in Combination, in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05614102	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
446.	NCT05617313	A Phase II Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05617313	Nicht-E1
447.	NCT05627960	FIH Phase 1A /1B Study of AG01 Antibody Against Progranulin/GP88 in Advanced Solid Tumor Malignancies With Expansion Cohorts in Advanced Triple Negative Breast Ca, Hormone Resistant Breast Ca, Non Small Cell Lung Cancer and Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05627960	Nicht-E1
448.	NCT05633602	Pragmatica-Lung: A Prospective Randomized Study of Ramucirumab (LY3009806; NSC 749128) Plus Pembrolizumab (MK-3475; NSC 776864) Versus Standard of Care for Participants Previously Treated With Immunotherapy for Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633602	Nicht-E1
449.	NCT05653882	An Open-Label Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Activity of AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05653882	Nicht-E1
450.	NCT05668650	Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) Versus Keytruda® in Subjects With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668650	Nicht-E1
451.	NCT05669846	Phase II Feasibility Study of Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05669846	Nicht-E1
452.	NCT05676749	C-TIL051 in Anti-PD1 Resistant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05676749	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
453.	NCT05687266	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05687266	Nicht-E1
454.	NCT05689671	Atezolizumab/Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab/Platinum/Pemetrexed in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05689671	Nicht-E1
455.	NCT05691829	A Phase II Trial of Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05691829	Nicht-E1
456.	NCT05692999	Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in Non-squamous Lung Cancer: a Non-inferiority Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05692999	Nicht-E1
457.	NCT05704985	Dose-finding Phase 1 Trial: Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Inoperable Locally Advanced and/or Metastatic EGFR+ Tumors With Progressive Disease Failing Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05704985	Nicht-E1
458.	NCT05705466	A Two-Part, Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation and Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose Expansion Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Subjects With Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05705466	Nicht-E1
459.	NCT05709821	IMPORT-201: A Phase 1 First-in-Human Dose Finding/Randomized Phase 2 Study of IMM60 and Pembrolizumab for Advanced Melanoma and Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05709821	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
460.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714553	Nicht-E1
461.	NCT05722015	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722015	Nicht-E1
462.	NCT05739006	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BCD-201 (JSC BIOCAD, Russia) and Keytruda® in Patients With Different Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05739006	Nicht-E1
463.	NCT05740501	Pharmacokinetic Profiling of Pembrolizumab (Keytruda&Reg;) and Nivolumab (Opdiva&Reg;) in Patients With Melanoma and/or Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Validation of a Mass Spectrometry-based Assay. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740501	Nicht-E4
464.	NCT05751187	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Non-Squamous NSCLC Patients With EGFR Exon 20 Insertion Mutation: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05751187	Nicht-E1
465.	NCT05775289	A Phase II, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Study of Tobemstomig Plus Platinum-Based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05775289	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
466.	NCT05777603	Phase I Study of Aerosolized Antibiotics and Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05777603	Nicht-E1
467.	NCT05782361	A Proof-of-concept Trial With Safety Run of Tepotinib and Pembrolizumab in NSCLC Patients With and Without MET Exon 14 Mutations (POTENT). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05782361	Nicht-E2
468.	NCT05789082	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Activity, and Pharmacokinetics of Divarasib in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Previously Untreated Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05789082	Nicht-E1
469.	NCT05791097	AdvanTIG-306: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab (WCD118/BGB-A1217) Combined With Tislelizumab (VDT482/BGB-A317) Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy Versus Placebo Combined With Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Therapy for Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05791097	Nicht-E1
470.	NCT05792995	Foundation and Clinical About the Expression of PD-1 in Peripheral Blood T Lymphocytes and Its Prediction of Immune Efficacy of Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05792995	Nicht-E1
471.	NCT05816252	A Phase II Study of SKB264 as Monotherapy or as Combination Therapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05816252	Nicht-E1
472.	NCT05834348	Drug Treatment Patterns and Effects for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients In NORway (DELINOR). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834348	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
473.	NCT05834413	Clinical Study on the Prevention of Driver Gene Negative II-IIIa Lung Cancer Recurrence and Metastasis by Staged Chinese Herbal Medicine Combined With Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834413	Nicht-E2
474.	NCT05846646	Phase 2 Randomized Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of PULSAR-Integrated Radiotherapy + Pembrolizumab or Nivolumab Administered With or Without STING-Agonist IMSA101 in Patients With Oligometastatic NSCLC and RCC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05846646	Nicht-E1
475.	NCT05860296	An Open-Label, Phase 1b/2a Study of SLC-391, an AXL Inhibitor, in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05860296	Nicht-E1
476.	NCT05872867	An Open-label, Dose-escalation, Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of WM-A1-3389, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05872867	Nicht-E1
477.	NCT05877430	Phase 1/2 Open Label, Safety and Preliminary Efficacy Study of a Live Biotherapeutic Product (CJRB-101) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05877430	Nicht-E1
478.	NCT05879484	A Phase Ib/II Multicenter Study of Front Line Pembrolizumab and Valemetostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05879484	Nicht-E1
479.	NCT05887492	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of TNG260 as Single Agent and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody In Patients With STK11 Mutated Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05887492	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
480.	NCT05894889	Single Cell Analysis of CXCL13+PD1+ CD8 T Cell in Association With Resistance to Pembrolizumab and Chemotherapy Neoadjuvant/Adjuvant of NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894889	Nicht-E1
481.	NCT05898763	T-cell Epitopes Associated With Impaired Peptide Processing (TEIPP)- Targeting Immunotherapy in Patients With Relapsed Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05898763	Nicht-E1
482.	NCT05899608	A Randomized, Controlled, Multiregional Phase 3 Study of Ivonescimab Combined With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Combined With Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (HARMONi-3). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05899608	Nicht-E1
483.	NCT05902260	The Effects of an Oncology Tailored Nutritional Intervention on the Bioavailability and Immune-activity of PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05902260	Nicht-E1
484.	NCT05908799	Emulation of a Comparative Effectiveness Study of Pembrolizumab and Chemotherapy vs. Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05908799	Nicht-E1
485.	NCT05920356	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study Evaluating Efficacy of Sotorasib Platinum Doublet Combination Versus Pembrolizumab Platinum Doublet Combination as a Front-Line Therapy in Subjects With Stage IV or Advanced Stage IIIB/C Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancers, Negative for PD-L1, and Positive for KRAS p.G12C (CodeBreaK 202). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05920356	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
486.	NCT05937906	Phase Ib/II Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Chemoimmunotherapy Plus Short Course of Mek Inhibitor in First Line of Treatment of Metastatic Non Squamous Non Small Cell Lung Adenocarcinoma With PDL1 < 50 %.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937906	Nicht-E1
487.	NCT05979818	Study of Propranolol Hydrochloride in Combination With Sintilimab and Platinum-based Chemotherapy for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (BRIO). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05979818	Nicht-E1
488.	NCT05984277	A Phase III, Two-Arm, Parallel, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Global Study to Determine the Efficacy of Volrustomig (MEDI5752) Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC).. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05984277	Nicht-E1
489.	NCT05996263	Prognostic Value of Combined Approach Based on KEAP1/NFE2L2 Mutations and Pre-therapeutic FDG-PET/CT Radiomic Analysis in Advanced Non-small-cell Lung Cancer PDL1 ≥ 50% Treated With Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05996263	Nicht-E1
490.	NCT06000358	The Effect of Combined Cryotherapy and Immunotherapy on Systemic T Cell Changes and Clinical Outcomes in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06000358	Nicht-E1
491.	NCT06008093	A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Non-Squamous Histology Who Have Mutations and/or Co-mutations in STK11, KEAP1, or KRAS (TRITON).. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06008093	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
492.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06022757	Nicht-E1
493.	NCT06028633	Efficacy and Safety of Albumin-bound Paclitaxel-Lenvatinib-Pembrolizumab in Advanced Nonsquamous NSCLC Patients After Progression to First-line Anti-PD-1/L1 Inhibitor With Platinum-doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06028633	Nicht-E1
494.	NCT06031597	Radiotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) as Treatment for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Failing Induction Immunotherapy: a Prospective, Real-world Cohort Study.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06031597	Nicht-E1
495.	NCT06032052	Prospective, Single-arm Phase II Clinical Study of Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06032052	Nicht-E1
496.	NCT06045767	T-Cell Repertoire Sequencing: Assessing Pembrolizumab Efficacy in Advanced Non-small Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045767	Nicht-E1
497.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047379	Nicht-E1
498.	NCT06049212	Phase 1 Trial of MK-2870 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab ± Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049212	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
499.	NCT06052852	A Phase 1/2, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of BDC-3042 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06052852	Nicht-E1
500.	NCT06054152	Prediction of Immunotherapy Efficacy Based on Transcriptome of CX3CR1+T Cell in Peripheral Blood. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054152	Nicht-E4
501.	NCT06055465	Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Pembrolizumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Multicenter, Single Arm Phase 2 Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06055465	Nicht-E2
502.	NCT06077760	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Adjuvant V940 (mRNA-4157) Plus Pembrolizumab Versus Adjuvant Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Resected Stage II, IIIA, IIIB (N2) Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06077760	Nicht-E3
503.	NCT06096844	A Randomized Phase III Trial of Chemo-Immunotherapy vs Immunotherapy Alone for the Vulnerable Older Adult With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ACHIEVE Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06096844	Nicht-E1
504.	NCT06099782	A Phase 2 Study to Evaluate Patient Reported Preference for Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Over Intravenous Pembrolizumab Formulation in Participants With Multiple Tumor Types (MK-3475A-F11). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06099782	Nicht-E1
505.	NCT06100796	Effect of Diabetes Mellitus on Outcomes and Response Rate in Patients With Advanced NSCLC on Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06100796	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
506.	NCT06119581	SUNRAY-01, A Global Pivotal Study in Participants With KRAS G12C-Mutant, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Comparing First-Line Treatment of LY3537982 and Pembrolizumab vs Placebo and Pembrolizumab in Those With PD-L1 Expression $\geq 50\%$ or LY3537982 and Pembrolizumab, Pemetrexed, Platinum vs Placebo and Pembrolizumab, Pemetrexed, Platinum Regardless of PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06119581	Nicht-E1
507.	NCT06125197	A Phase I Open-Label, Dose-escalation Trial of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-2 Coding Oncolytic Adenovirus (TILT-123) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06125197	Nicht-E1
508.	NCT06131398	A Phase 1 First-in-Human Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of AMG 355 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06131398	Nicht-E1
509.	NCT06142617	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Platinum and Pemetrexed as First Line Therapy in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation and Programmed Cell Death Ligand 1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06142617	Nicht-E1
510.	NCT06151574	Beamion LUNG-2: A Phase III, Open-label, Randomized, Active-controlled, Multi-centre Trial Evaluating Orally Administered BI 1810631 Compared With Standard of Care as First-line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer Harbouring HER2 Tyrosine Kinase Domain Mutations. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06151574	Nicht-E1
511.	NCT06159790	A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Compare Efficacy, Safety, and Immunogenicity of GME751 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) and EU-authorized Keytruda® in Adult Participants With Untreated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06159790	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
512.	NCT06162221	A Platform Study of RAS(ON) Inhibitor Combinations in Patients With RAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06162221	Nicht-E1
513.	NCT06170788	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of MK-2870 in Combination With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Monotherapy in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 TPS Greater Than or Equal to 50%. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06170788	Nicht-E1
514.	NCT06173505	A Phase 1b/2, Open-label, Randomized Study of Vudalimab in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06173505	Nicht-E1
515.	NCT06188208	A Phase 1, Open-Label, 2-Part, Multicenter, First-in-Human Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of the STAT3 Inhibitor VVD-130850 as Single Agent and in Combination With Checkpoint Inhibition in Participants With Advanced Solid and Hematologic Tumors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06188208	Nicht-E1
516.	NCT06195527	PEMBRO-K : Evaluation of Pembrolizumab Therapeutic Pharmacological Monitoring Benefit in Non-small Cell Bronchopulmonary Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195527	Nicht-E5
517.	NCT06205706	Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human, Consecutive-Cohort, Clinical Trial of BI-1910, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2), as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06205706	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
518.	NCT06212752	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06212752	Nicht-E1
519.	NCT06216301	LUNAR-2: Pivotal, Randomized, Open-Label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06216301	Nicht-E1
520.	NCT06219174	Targeting ODC as an Immunotherapeutic Target in STK11 (LKB1) Pathway-Deficient NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06219174	Nicht-E1
521.	NCT06236438	A Randomized, Phase 2/3 Study to Evaluate the Optimal Dose, Safety, and Efficacy of Livmoniplimab in Combination With Budigalimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Untreated Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06236438	Nicht-E1
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
522.	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004391-19	Nicht-E2
523.	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
524.	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14	Nicht-E3
525.	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003694-15	Nicht-E2
526.	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001080-36	Nicht-E2
527.	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002241-55	Nicht-E5
528.	2015-003928-31	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003928-31	Nicht-E2
529.	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
530.	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94	Nicht-E2
531.	2016-004678-16	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16	Nicht-E2
532.	2019-003474-35	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab with or without Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003474-35	Nicht-E2
533.	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005042-37	Nicht-E2
534.	2016-003609-32	A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003609-32	Nicht-E2
535.	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS \geq 50%) (KEYNOTE-598). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004364-20	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
536.	2017-001810-27	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 Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001810-27	Nicht-E2
537.	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001832-21	Nicht-E2
538.	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005076-26	Nicht-E2
539.	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50%. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001041-27	Nicht-E1
540.	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004188-11	Nicht-E1
541.	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003134-85	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
542.	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000139-28	Nicht-E1
543.	2018-001994-25	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 recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein efitilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD- 1 antagonist). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001994-25	Nicht-E2
544.	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001547-32	Nicht-E2
545.	2018-001517-32	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-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001517-32	Nicht-E2
546.	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000714-37	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
547.	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001608-12	Nicht-E1
548.	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002598-22	Nicht-E1
549.	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003824-35	Nicht-E1
550.	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a tumor proportion score (TPS) greater than or equal to 1% (LEAP-007). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003794-98	Nicht-E1
551.	2019-002013-20	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). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20	Nicht-E2
552.	2018-003402-63	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
553.	2018-004320-11	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 Medically Inoperable Stages I or IIA Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004320-11	Nicht-E2
554.	2018-004813-42	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). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004813-42	Nicht-E2
555.	2018-002382-19	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, associated or not with anti-PD-1 treatment in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002382-19	Nicht-E2
556.	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004720-11	Nicht-E1
557.	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004721-88	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
558.	2018-003791-12	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 participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003791-12	Nicht-E1
559.	2018-003704-39	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003704-39	Nicht-E1
560.	2018-001005-85	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.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001005-85	Nicht-E1
561.	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and anti-tumor activity of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003716-47	Nicht-E2
562.	2020-001626-56	Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001626-56	Nicht-E2
563.	2020-001627-14	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 Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001627-14	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
564.	2020-001629-29	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 with anti-PD-(L)1 Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001629-29	Nicht-E1
565.	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	Nicht-E2
566.	2019-002463-10	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10	Nicht-E1
567.	2019-003237-41	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003237-41	Nicht-E2
568.	2020-003101-58	A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003101-58	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
569.	2020-002851-39	A PHASE II/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TIRAGOLUMAB IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002851-39	Nicht-E1
570.	2020-004034-38	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-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004034-38	Nicht-E1
571.	2020-000505-80	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 metastatic/advanced solid tumors.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000505-80	Nicht-E2
572.	2020-003562-39	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Monotherapy Compared to Standard Chemotherapy or Zimberelimab Combined with AB154 in Front-Line, PD-L1-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003562-39	Nicht-E1
573.	2020-004049-35	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-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004049-35	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
574.	2020-000493-15	Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000493-15	Nicht-E3
575.	2020-005331-78	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78	Nicht-E1
576.	2020-002729-27	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002729-27	Nicht-E1
577.	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002037-42	Nicht-E1
578.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33	Nicht-E2
579.	2021-001928-17	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 After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001928-17	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
580.	2021-004280-27	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004280-27	Nicht-E1
581.	2021-002555-10	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 Without Actionable Genomic Alterations (Tropion-Lung08). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002555-10	Nicht-E3
582.	2021-006044-27	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab (± pemetrexed) until progression versus observation (± pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006044-27	Nicht-E1
583.	2021-005774-25	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. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005774-25	Nicht-E1
584.	2021-005135-23	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005135-23	Nicht-E1
585.	2019-003806-28	Phase 1b/2a safety and tolerability study of bemcentinib with pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed in subjects with untreated advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) without/with a STK11 mutation. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003806-28	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
586.	2022-000578-25	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 With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000578-25	Nicht-E1
587.	2021-005115-32	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 Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005115-32	Nicht-E1
588.	2022-000836-49	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-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000836-49	Nicht-E1
589.	2021-004606-21	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
590.	2022-003048-28	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, ACTIVITY, AND PHARMACOKINETICS OF DIVARASIB IN COMBINATION WITH OTHER ANTI-CANCER THERAPIES IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH A KRAS G12C MUTATION. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003048-28	Nicht-E1
591.	2014-003090-42	REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003090-42	Nicht-E1
592.	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003673-42	Nicht-E1
593.	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005118-49	Nicht-E1
594.	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005614-29	Nicht-E1
595.	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001123-22	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
596.	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41	Nicht-E1
597.	2015-004260-10	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004260-10	Nicht-E1
598.	2016-000857-11	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. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000857-11	Nicht-E5
599.	2016-001252-22	Pembrolizumab (MK-3475) as maintenance unresectable stage III NSCLC after chemo-radiotherapy (MP-LALC-Maintenance Pembrolizumab in Locally Advanced Lung Cancer).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001252-22	Nicht-E1
600.	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002718-32	Nicht-E2
601.	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003819-36	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
602.	2016-004289-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004289-25	Nicht-E1
603.	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004353-32	Nicht-E5
604.	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000105-20	Nicht-E7
605.	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26	Nicht-E2
606.	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36	Nicht-E2
607.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
608.	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001841-28	Nicht-E1
609.	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002474-39	Nicht-E5
610.	2017-002841-31	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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002841-31	Nicht-E1
611.	2017-003947-39	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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003947-39	Nicht-E1
612.	2017-005142-29	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VArried tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005142-29	Nicht-E1
613.	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001316-29	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
614.	2018-001400-11	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 Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreaK 100). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001400-11	Nicht-E2
615.	2018-003352-20	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). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20	Nicht-E2
616.	2018-003949-42	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 in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003949-42	Nicht-E1
617.	2018-004888-31	Long-Term Follow-Up (LTFU) of Participants Treated with GSK Adoptive Cell Therapies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004888-31	Nicht-E2
618.	2019-001923-11	Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL1 Antibodies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001923-11	Nicht-E2
619.	2019-002261-35	“Phase I/II, Multicenter, Open-label, Clinical and Pharmacokinetic Study of Lurbinectedin (PM01183) in Combination with Pembrolizumab in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer (the LUPER study).”. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002261-35	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
620.	2019-002660-27	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 advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 \geq 50% . EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002660-27	Nicht-E1
621.	2019-002743-26	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002743-26	Nicht-E3
622.	2019-003616-31	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants with Newly Diagnosed Treatment Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003616-31	Nicht-E1
623.	2019-003668-32	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003668-32	Nicht-E1
624.	2019-003703-35	A Phase 1/2 Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003703-35	Nicht-E1
625.	2019-003847-31	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 inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
626.	2019-004046-16	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-Positive Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004046-16	Nicht-E1
627.	2019-004706-10	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 Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10	Nicht-E1
628.	2020-000035-50	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 lung cancer (NSQ NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000035-50	Nicht-E1
629.	2020-001097-29	Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001097-29	Nicht-E1
630.	2020-002202-20	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002202-20	Nicht-E1
631.	2020-002327-11	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002327-11	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
632.	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression $\geq 50\%$ on tumor cells. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86	Nicht-E1
633.	2020-003433-37	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE PROGRESSED ON PRIOR ANTI-PD-(L)1 THERAPY AND CHEMOTHERAPY (COSTAR LUNG). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	Nicht-E1
634.	2020-003680-25	Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003680-25	Nicht-E1
635.	2020-004325-23	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. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004325-23	Nicht-E1
636.	2020-004707-13	Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004707-13	Nicht-E1
637.	2020-004834-39	Phase 2 trial of Translational approach to first line cHemo-immunotherapy followed by maintenance with pembrolizumab and olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004834-39	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
638.	2020-004985-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004985-21	Nicht-E1
639.	2020-005230-15	A Phase II study of pembrolizumab, lenvatinib and chemotherapy combination in first line extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005230-15	Nicht-E1
640.	2020-005562-34	Integrative analysis of the tumor microenvironment and optimization of the immunotherapy duration in non-small cell lung cancer patients. OPTIMUNE-LUNG study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005562-34	Nicht-E1
641.	2021-000615-23	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23	Nicht-E1
642.	2021-001329-29	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. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001329-29	Nicht-E1
643.	2021-002453-28	First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002453-28	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
644.	2021-003026-69	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 Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003026-69	Nicht-E1
645.	2021-003166-12	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003166-12	Nicht-E1
646.	2021-003266-13	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. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003266-13	Nicht-E1
647.	2021-003829-30	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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003829-30	Nicht-E1
648.	2021-004564-94	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. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004564-94	Nicht-E1
649.	2021-005729-25	A Randomized Phase II, Open-label, Multicenter Study Investigating Efficacy and Safety of anti-PD-1/PD-L1 treatment +/- UV1 vaccination as first line treatment in patients with inoperable advanced or metastatic non-small cell lung cancer (the LUNGVAC-study). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005729-25	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
650.	2022-001440-18	A PHASE II, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED STUDY OF RO7247669 PLUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001440-18	Nicht-E1
651.	2022-001975-15	The effect of extra hydration on kidney function during carboplatinpemetrexed-pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001975-15	Nicht-E1
652.	2022-003662-21	Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumor Patients (ARTISTRY-3). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21	Nicht-E2
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
653.	NCT01840579	A Phase I Study of MK-3475 Alone in Subjects With Advanced Solid Tumors and in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy or Immunotherapy in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579	Nicht-E1
654.	NCT01905657	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905657	Nicht-E2
655.	EUCTR2012-004391-19-CZ	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
656.	NCT02007070	An Open-label, Non-randomized, Multi-center Phase Ib Study of MK-3475 in Subjects With PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070	Nicht-E2
657.	NCT02043665	A Phase 1, Dose-finding and Signal-seeking Study of the Safety & Efficacy of Intravenous CAVATAK® Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Late Stage Solid Tumours (VLA-009 STORM / KEYNOTE-200). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665	Nicht-E2
658.	NCT02085070	A Phase 2 Study of MK-3475 in Patients With Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht-E1
659.	NCT02220894	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220894	Nicht-E3
660.	EUCTR2014-001473-14-SE	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) - OS study of Pembrolizumab vs. SOC in 1L subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE	Nicht-E3
661.	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
662.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht-E2
663.	NCT02364609	A Phase I/Ib Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) and Afatinib in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609	Nicht-E2
664.	NCT02376699	A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study of SEA-CD40 in Adult Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht-E2
665.	NCT02382406	A Phase I/II Study of Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406	Nicht-E2
666.	NCT02437136	A Phase 1b/2, Open-label, Dose Escalation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, With Expansion Cohorts in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht-E2
667.	NCT02439450	A Phase 1b/2 Study of Viagenpumatumucel-L (HS-110) in Combination With Multiple Treatment Regimens in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (The "DURGA" Trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450	Nicht-E2
668.	NCT02444741	Phase I/II Trial of MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
669.	NCT02451930	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab With Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930	Nicht-E1
670.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht-E2
671.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht-E2
672.	NCT02492568	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568	Nicht-E1
673.	NCT02511184	A PHASE 1B STUDY OF CRIZOTINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB (MK-3475) IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED ALK-TRANSLOCATED NON SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184	Nicht-E2
674.	NCT02563548	A Phase 1B Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Selected Hyaluronan-High Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
675.	NCT02564380	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380	Nicht-E1
676.	NCT02575404	Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht-E2
677.	NCT02578680	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680	Nicht-E2
678.	NCT02581943	Immune Response in Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Performance Status of 2 Treated With a Combination of Pembrolizumab and Low Dose Weekly Carboplatin/Paclitaxel. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943	Nicht-E1
679.	NCT02591615	Randomized Phase II Trial Evaluating the Optimal Sequencing of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in Patients With Chemotherapy Naive Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615	Nicht-E1
680.	NCT02621398	Moving PD-1 Blockade With Pembrolizumab Into Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
681.	NCT02638090	A Phase I/II Study of Pembrolizumab and Vorinostat in Patients With Immune Therapy Naïve and Immune Therapy Pretreated Stage IV NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090	Nicht-E1
682.	NCT02658097	A Phase II Trial of Pembrolizumab Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097	Nicht-E1
683.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht-E2
684.	NCT02681549	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht-E1
685.	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel After Standard First-Line Induction Chemotherapy in Advanced NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461	Nicht-E2
686.	NCT02705820	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. (SWIPE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820	Nicht-E1
687.	NCT02713529	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
688.	EUCTR2016-001080-36-BE	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE	Nicht-E2
689.	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159	Nicht-E5
690.	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2 - A phase II trial of pembrolizumab in NSCLC PS2 patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB	Nicht-E5
691.	NCT02758587	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 (FAK-PD1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587	Nicht-E2
692.	NCT02760225	⁸⁹ Zr-pembrolizumab-PET Imaging in Patients With Locally Advanced or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht-E5
693.	NCT02775435	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
694.	EUCTR2016-000229-38-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) - Carboplatin & paclitaxel with/without pembrolizumab in metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE	Nicht-E1
695.	NCT02779751	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751	Nicht-E2
696.	EUCTR2015-005156-94-BE	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE	Nicht-E2
697.	NCT02824965	A Phase I/II Open-label Trial of Intravenous CAVATAK TM in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965	Nicht-E2
698.	NCT02835690	An Open-label, Randomized Phase I Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690	Nicht-E3
699.	NCT02840994	A Phase 1 Trial of CV301 in Combination With Anti- PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
700.	NCT02858869	Pilot Study of Pembrolizumab and Stereotactic Radio-Surgery (SRS) for Patients With Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Brain Metastases (BM). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht-E1
701.	NCT02879760	A Phase 1/2 Trial of MG1 Maraba Expressing MAGE-A3 (MG1-MAGEA3), With Adenovirus Vaccine Expressing MAGE-A3 (Ad-MAGEA3), in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760	Nicht-E2
702.	NCT02879994	A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Treatment Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994	Nicht-E5
703.	NCT02922764	A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Expansion in Select Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922764	Nicht-E2
704.	NCT02949843	Phase II Pilot Study Evaluating Strategies to Overcome Resistance at the Time of Progression for Patients With Non-small Cell Lung Cancers Harboring Major Oncogenic Drivers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843	Nicht-E1
705.	NCT02963610	A Phase I Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Relapsed and/or Refractory Solid Tumors With Phase II Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
706.	NCT02987998	A Phase I Safety and Feasibility Study of Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in Resectable Stage 3A Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998	Nicht-E2
707.	NCT02998567	HyPeR: A Phase 1, Dose Escalation Study of Guadecitabine /ASTX727 in Combination With Pembrolizumab (MK3475) in Patients With Refractory Solid Tumours. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998567	Nicht-E2
708.	NCT03003468	A Phase Ib/II Study of Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab and Imprime PGG for Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468	Nicht-E1
709.	NCT03049618	A Phase IIa Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD-1 Antibody (Pembrolizumab, MK3475) in Patients With Non-small Cell Lung and Head/Neck Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618	Nicht-E2
710.	NCT03050060	ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht-E1
711.	NCT03053856	Phase II, Single-arm Study of Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
712.	NCT03065764	89Zirconium-labeled Pembrolizumab as Predictive Imaging Biomarker of Response and Toxicity in Pembrolizumab Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer - a Feasibility Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764	Nicht-E5
713.	NCT03085914	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914	Nicht-E2
714.	NCT03087760	Phase II Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760	Nicht-E3
715.	NCT03137771	Maintenance Systemic Therapy Versus Local Consolidative Therapy (LCT) Plus Maintenance Systemic Therapy for Limited Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II/III Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137771	Nicht-E1
716.	NCT03138889	A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889	Nicht-E2
717.	NCT03157089	LUX-Lung IO: 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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
718.	NCT03166254	Pilot Feasibility Study of the Combination of a 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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254	Nicht-E2
719.	NCT03184571	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571	Nicht-E2
720.	EUCTR2016-003609-32-ES	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003609-32-ES	Nicht-E2
721.	EUCTR2016-003609-32-NO	A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003609-32-NO	Nicht-E2
722.	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer [NEOMUN]. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467	Nicht-E1
723.	NCT03217071	PembroX: Enhancing the Immunogenicity of Non-Small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiotherapy Delivered in the Preoperative Window, A Randomized Phase II Study With Correlative Biomarkers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071	Nicht-E3
724.	NCT03224871	UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Are Refractory to PD 1 / PD L1 Blockade.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
725.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht-E1
726.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht-E1
727.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydropyridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724	Nicht-E1
728.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht-E2
729.	NCT03242915	Phase II Multi-center Study of Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients With Targetable Genetic Alterations in Their Tumor Previously Treated With Appropriate Targeted Agents With Progressive Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
730.	NCT03245177	A Phase I Study of Pembrolizumab Anti PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177	Nicht-E2
731.	NCT03257722	A Phase Ib /II Trial of Pembrolizumab and Idelalisib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722	Nicht-E2
732.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht-E1
733.	NCT03293680	Survival, Quality of Life and Self-reported Outcomes of Elderly Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab (MK-3475) in the First Line Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680	Nicht-E1
734.	NCT03299088	A Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) and Trametinib Focused on Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088	Nicht-E1
735.	EUCTR2016-004364-20-IE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS = 50%) (KEYNOTE-598) - Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
736.	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759	Nicht-E1
737.	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG and Radiomics to Guide Combined Radiation and Systemic Immune Modulating Therapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672	Nicht-E2
738.	EUCTR2017-001810-27-DE	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE	Nicht-E2
739.	EUCTR2017-001810-27-ES	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES	Nicht-E2
740.	EUCTR2017-001810-27-GB	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-GB	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
741.	EUCTR2017-001810-27-HU	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 32Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU	Nicht-E2
742.	EUCTR2017-001810-27-IE	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE	Nicht-E2
743.	NCT03325166	The Use of Perfusion MRI Using Ferumoxytol and Small Molecular Weight Gadolinium (Gd) Agents to Assess Response to Pembrolizumab in Brain Metastases and Systemic Lesions in NSCLC: A Comparison of Imaging Modalities to Address Brain Metastases, Pseudoprogression, and Systemic Lesion Tumor Flare (Neuro-Check Pilot). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166	Nicht-E1
744.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht-E2
745.	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire Using Next-generation Sequencing (NGS) to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
746.	NCT03379441	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance Therapy in Patients With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer Treated With Definitive Chemo-radiotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441	Nicht-E1
747.	NCT03382899	A Randomized Phase 2 Trial of AM0010 in Combination With Pembrolizumab vs. Pembrolizumab Alone as First-Line (1L) Therapy in Patients With Stage IV / Metastatic Wild Type (WT) Non-Small Cell Lung Cancer and Tumors With High Expression of PD-L1 (> 50%). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899	Nicht-E1
748.	NCT03396497	A Multicenter, Open-Label Study of LYC-55716 in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497	Nicht-E2
749.	NCT03411473	A Phase IIa Open-Label Trial of AGEN1884 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Chemotherapy Naïve, PD-L1 High, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473	Nicht-E2
750.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877	Nicht-E1
751.	NCT03417882	A Pilot, Open-Label, Multi-Center, Multi-Dose Study of GRN-1201 Added to Pembrolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer With High PD-L1 Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
752.	NCT03425006	Phase II Study of Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for First Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing PD-L1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006	Nicht-E2
753.	EUCTR2017-001832-21-ES	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES	Nicht-E2
754.	NCT03436056	PembRolIzuMab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lunG Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056	Nicht-E1
755.	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery: Exploring Safety and Immunological Proof of Principle.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911	Nicht-E2
756.	NCT03447678	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).. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678	Nicht-E5
757.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
758.	NCT03474497	UCDCC#272: A Phase I/II Study of Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Standard-of-Care PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht-E2
759.	NCT03476681	Phase 1/2 With Expansion Cohorts in a Study of NEO-201 in Adults With Chemo-Resistant Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476681	Nicht-E2
760.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht-E3
761.	EUCTR2017-001041-27-NL	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 =50%. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL	Nicht-E1
762.	NCT03515837	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837	Nicht-E1
763.	EUCTR2017-004188-11-SE	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) - Pemetrexed+Platinum Chemotherapy with/ without MK-3475 in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
764.	NCT03516981	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981	Nicht-E1
765.	NCT03520686	QUILT 2.023: A Phase 3, Open-Label, 3-Cohort Randomized Study of N-803, in Combination With Current Standard of Care VS Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic NSCLC.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686	Nicht-E1
766.	NCT03559049	A Phase I/II Multi-site Study of Rucaparib and Pembrolizumab Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After Initial Therapy With Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049	Nicht-E1
767.	NCT03574220	A Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab After Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Medically Inoperable Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220	Nicht-E1
768.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339	Nicht-E1
769.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
770.	NCT03625323	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 Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic Squamous Head and Neck Cancer (HNSCC) Receiving the Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323	Nicht-E2
771.	EUCTR2018-001994-25-ES	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 recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein eftilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist) - TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001994-25-ES	Nicht-E2
772.	NCT03631199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199	Nicht-E2
773.	EUCTR2018-001547-32-ES	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
774.	EUCTR2018-001547-32-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR	Nicht-E2
775.	NCT03631706	An Adaptive Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 (Bintrafusp Alfa) Versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients With PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706	Nicht-E2
776.	NCT03631784	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 Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784	Nicht-E2
777.	EUCTR2018-000714-37-ES	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 Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) - Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES	Nicht-E2
778.	EUCTR2018-000714-37-GB	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 Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) - Phase 2 Trial of MK-3475 + Chemo and Radiotherapy in Stage III NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-GB	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
779.	EUCTR2018-000714-37-PL	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 Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) - Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-PL	Nicht-E2
780.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht-E2
781.	NCT03637803	A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht-E2
782.	NCT03645928	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht-E1
783.	NCT03647163	Phase 1-2 Trial of Systemically Administered VSV-IFN β -NIS in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163	Nicht-E5
784.	NCT03656094	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
785.	NCT03664024	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined With Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664024	Nicht-E1
786.	EUCTR2018-002598-22-HU	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) - Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-HU	Nicht-E1
787.	NCT03696212	Open Label, Single Arm, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Grapiprant (ARY-007) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212	Nicht-E2
788.	NCT03732664	ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732664	Nicht-E1
789.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290	Nicht-E3
790.	NCT03769129	A Prospective, Single Center, Randomized Control, Phase III Clinical Study for Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Patients With Stage ?B-? NSCLC Who Failed With First-line Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
791.	NCT03774732	PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774732	Nicht-E1
792.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850	Nicht-E2
793.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624	Nicht-E2
794.	NCT03829319	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829319	Nicht-E1
795.	EUCTR2018-003824-35-DE	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-DE	Nicht-E1
796.	EUCTR2018-003824-35-ES	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-ES	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
797.	EUCTR2018-003824-35-GB	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-GB	Nicht-E1
798.	NCT03829332	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) Whose Tumors Have a Tumor Proportion Score (TPS) Greater Than or Equal to 1% (LEAP-007). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829332	Nicht-E1
799.	EUCTR2018-003794-98-EE	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) whose tumors have a tumor proportion score (TPS) greater than or equal to 1% (LEAP-007) - Pembrolizumab with or without lenvatinib in TPS =1% NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003794-98-EE	Nicht-E1
800.	NCT03836352	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Study of an Immunotherapeutic Treatment, DPX-Survivac in Combination With Low Dose Cyclophosphamide and Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced and Recurrent Solid Tumours.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352	Nicht-E2
801.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht-E2
802.	NCT03846310	A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846310	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
803.	NCT03847519	A Phase 1/2, Open-Label Study of ADXS-503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847519	Nicht-E1
804.	NCT03850444	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850444	Nicht-E2
805.	EUCTR2019-002013-20-ES	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) - ARTISTRY-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-ES	Nicht-E2
806.	EUCTR2019-002013-20-GB	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) - ARTISTRY-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB	Nicht-E2
807.	NCT03875092	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875092	Nicht-E1
808.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03881488	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
809.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381	Nicht-E2
810.	EUCTR2018-004320-11-HU	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 Medically Inoperable Stages I or IIA Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004320-11-HU	Nicht-E2
811.	NCT03968419	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). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968419	Nicht-E2
812.	NCT03970746	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, Associated or Not With Anti-PD-1 Treatment in Patients With Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970746	Nicht-E2
813.	EUCTR2018-004720-11-AT	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT	Nicht-E1
814.	EUCTR2018-004720-11-DE	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-DE	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
815.	EUCTR2018-004720-11-ES	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-ES	Nicht-E1
816.	EUCTR2018-004720-11-FR	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-FR	Nicht-E1
817.	EUCTR2018-004721-88-AT	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-AT	Nicht-E1
818.	EUCTR2018-004721-88-ES	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-ES	Nicht-E1
819.	EUCTR2018-004721-88-FR	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-FR	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
820.	EUCTR2018-004721-88-PL	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-PL	Nicht-E1
821.	EUCTR2018-003791-12-ES	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 participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003791-12-ES	Nicht-E1
822.	NCT03996473	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03996473	Nicht-E1
823.	NCT04027946	A Phase II Study of LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04027946	Nicht-E2
824.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704	Nicht-E1
825.	NCT04032847	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032847	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
826.	EUCTR2018-001005-85-GB	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. - ATX-NS-001 - ATL001 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001005-85-GB	Nicht-E1
827.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859	Nicht-E3
828.	NCT04076228	Immunophenotyping, Molecular Analysis and Functional Characterization of Cluster of Differentiation Expressing Cells and/or Other Immune Populations in Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076228	Nicht-E5
829.	EUCTR2018-003716-47-DK	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht-E2
830.	NCT04093167	A Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II/III Study of CTDNA Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093167	Nicht-E1
831.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
832.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht-E2
833.	NCT04153734	Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Patients With PD-L1 =50% Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Multicenter Prospective Single Arm Phase II Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153734	Nicht-E2
834.	NCT04164745	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164745	Nicht-E2
835.	NCT04165070	KEYMAKER-U01 Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Treatment-Naïve Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165070	Nicht-E2
836.	NCT04165083	KEYMAKER-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 Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165083	Nicht-E1
837.	NCT04165096	KEYMAKER-U01 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 With Anti-PD-(L)1 Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165096	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
838.	NCT04166487	Pilot Study of Serial Plasma Genotyping to Guide the Adaptive Treatment of Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166487	Nicht-E1
839.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and ResPonse to Laser Interstitial TherMotHerapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht-E1
840.	NCT04194944	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944	Nicht-E2
841.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht-E2
842.	EUCTR2019-002463-10-GB	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-GB	Nicht-E1
843.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
844.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht-E2
845.	NCT04252365	A Randomized Controlled, Phase II Trial Comparing Sintilimab and Pembrolizumab at First-line Setting in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252365	Nicht-E1
846.	NCT04253964	Phase II Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253964	Nicht-E1
847.	NCT04256707	Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707	Nicht-E2
848.	NCT04265534	A Phase 2 Randomized, Multicenter, Double-Blind Study of the Glutaminase Inhibitor Telaglenastat With Pembrolizumab and Chemotherapy Versus Placebo With Pembrolizumab and Chemotherapy in First-Line, Metastatic KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265534	Nicht-E1
849.	NCT04266730	Phase I Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Administered Concurrently With Pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266730	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
850.	NCT04274907	A Phase 1b Study of Venetoclax in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Previously Untreated NSCLC Whose Tumors Have High PD-L1 Expression. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274907	Nicht-E1
851.	NCT04297605	A Pilot 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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297605	Nicht-E1
852.	NCT04317534	A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Pembrolizumab Versus Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-153. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04317534	Nicht-E1
853.	NCT04332653	An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653	Nicht-E1
854.	NCT04333004	Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333004	Nicht-E1
855.	NCT04340882	A Phase 2 Study of Docetaxel, Ramucirumab, and Pembrolizumab for Patients With Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340882	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
856.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795	Nicht-E1
857.	NCT04370587	A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of the Safety and Tolerability of T3011 Administered Via Intratumoral Injection as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587	Nicht-E1
858.	NCT04374877	A Phase 1/1b Study of CHS-388 (Formerly Known as SRF388) in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877	Nicht-E2
859.	EUCTR2019-003237-41-HU	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU	Nicht-E2
860.	EUCTR2019-003237-41-LV	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV	Nicht-E2
861.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
862.	NCT04393883	A Randomized, National Multicenter Clinical Study Comparing Pembrolizumab With Maintenance Therapy Every 3 Weeks and Every 6 Weeks for First-line Treatment of PD-L1 =1% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393883	Nicht-E3
863.	NCT04394624	Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Used in Combination With Ramucirumab or Ramucirumab and Pembrolizumab in Metastatic, Non-squamous, Non Small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC) Patients With CEACAM5-positive Tumors, Previously Treated With Platinum-based Chemotherapy and an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394624	Nicht-E1
864.	NCT04396457	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%: CJLSG1901. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396457	Nicht-E2
865.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857	Nicht-E2
866.	NCT04524689	Open-label, Phase 2 Study of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With CEACAM5 Positive Expression Advanced/Metastatic Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524689	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
867.	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691	Nicht-E2
868.	NCT04547504	Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 Expression =50%. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04547504	Nicht-E1
869.	NCT04557007	Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Treatment-naive Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557007	Nicht-E2
870.	NCT04571632	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 Subtitle v3.0: 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 Solid Tumors.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04571632	Nicht-E2
871.	NCT04581824	A Randomized, Phase 2, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581824	Nicht-E1
872.	NCT04585035	A Phase 1/2, Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of D-1553 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors With KRasG12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585035	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
873.	NCT04586465	Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-programmed Cell Death Protein 1 Combination With Chemotherapy for Stage ?a-?b Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586465	Nicht-E1
874.	NCT04609566	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Solid Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566	Nicht-E1
875.	NCT04613596	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613596	Nicht-E2
876.	EUCTR2020-003101-58-AT	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination with Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-AT	Nicht-E2
877.	EUCTR2020-003101-58-HU	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination with Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-HU	Nicht-E2
878.	EUCTR2020-003101-58-IT	A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation - na. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-IT	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
879.	NCT04619797	A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619797	Nicht-E1
880.	NCT04622007	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Tomivosertib in Combination With Anti-PD-(L)1 Therapy in Subjects With NSCLC as First Line Therapy or When Progressing on Single-Agent First-Line Anti PD (L)1 Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622007	Nicht-E3
881.	NCT04638582	Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab or Pembrolizumab With Histology-Specific Chemotherapy for Operable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04638582	Nicht-E1
882.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929	Nicht-E1
883.	NCT04677361	A Pilot Study to Assess the Feasibility of Expanding Marrow Infiltrating Lymphocytes (MILs™) From Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Subsequently the Efficacy and Safety of MILs™ in Combination With Pembrolizumab in Patients With NSCLC and SCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04677361	Nicht-E2
884.	NCT04699123	The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04699123	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
885.	NCT04716933	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716933	Nicht-E1
886.	NCT04720976	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-3312 Based Combination Therapies in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976	Nicht-E1
887.	NCT04725188	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-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725188	Nicht-E1
888.	NCT04725331	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 Metastatic/Advanced Solid Tumors.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht-E2
889.	NCT04736173	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Combined With AB154 in Front-Line, PD-L1-High, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736173	Nicht-E1
890.	EUCTR2020-003562-39-GR	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Combined with Domvanlimab (AB154) Compared to Pembrolizumab in Front-Line, PD-L1-High, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003562-39-GR	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
891.	NCT04746924	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746924	Nicht-E3
892.	NCT04750083	A Phase II/III Study Comparing HX008 (a Humanized Monoclonal Antibody Against PD-1) Plus Chemotherapy With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750083	Nicht-E2
893.	NCT04754815	Phase II Study of Pemetrexed or Nab-paclitaxel With Pembrolizumab in Elderly (>= 75 Years) Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754815	Nicht-E1
894.	NCT04787042	A First-In-Human Phase 1/2 Open-Label Study of Intravenous ST-067, Subcutaneous ST-067 With or Without Obinutuzumab Pre-Treatment, and ST-067 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787042	Nicht-E1
895.	NCT04793815	Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Improve Cancer Immunogenicity and Augment Immunotherapy Efficacy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793815	Nicht-E5
896.	NCT04892472	EF-36/Keynote B36: A Pilot, Randomized, Open-label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab for First Line Treatment of Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892472	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
897.	NCT04909684	Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909684	Nicht-E3
898.	EUCTR2020-000493-15-NL	Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1 - Dedication-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000493-15-NL	Nicht-E3
899.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht-E2
900.	NCT04914897	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Pleural Mesothelioma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914897	Nicht-E1
901.	NCT04925986	Phase 2 Trial of Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925986	Nicht-E1
902.	NCT04939701	A Phase 1/2 Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of ASP0739 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors Known to Express NY-ESO-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939701	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
903.	EUCTR2020-002729-27-HU	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002729-27-HU	Nicht-E1
904.	NCT04964479	A Randomized, Blind, Parallel Controlled, Multicenter Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus Pembrolizumab Injection as a First-line Treatment on Patient With Advanced NSCLC.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964479	Nicht-E3
905.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967417	Nicht-E1
906.	NCT04977453	A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced, Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453	Nicht-E2
907.	NCT04989322	A Phase 2 Open-label Single-arm Study to Evaluate the Combination of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Targetable Mutation and Failed Standard Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989322	Nicht-E1
908.	EUCTR2021-002037-42-DE	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-DE	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
909.	EUCTR2021-002037-42-SE	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE	Nicht-E1
910.	NCT05042375	A Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-center Phase 2 Study of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate Versus Pembrolizumab in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05042375	Nicht-E1
911.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797	Nicht-E2
912.	EUCTR2021-000634-33-IT	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT	Nicht-E2
913.	NCT05062980	A Phase 1/2 Open-Label, Dose-Escalation and Clinical Response Study of Quaratusugene Ozeplasmid in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel With or Without Ramucirumab in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062980	Nicht-E2
914.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
915.	NCT05077709	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 NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077709	Nicht-E1
916.	NCT05078931	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05078931	Nicht-E1
917.	NCT05081609	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 B/? Alone or in Combination With Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081609	Nicht-E1
918.	NCT05082610	A Phase 1 Study of HMBD-002-V4C26 (HMBD-002), a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082610	Nicht-E2
919.	NCT05085028	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) Utilising a Novel Multi-arm Frequency-response Optimisation Design. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085028	Nicht-E3
920.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
921.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	Nicht-E2
922.	NCT05117242	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination Pembrolizumab Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05117242	Nicht-E1
923.	EUCTR2021-001928-17-ES	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 After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001928-17-ES	Nicht-E1
924.	NCT05141357	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05141357	Nicht-E2
925.	NCT05171062	Safety and Tolerability of Bexmarilimab Plus Pembrolizumab for Patients With Advanced (Inoperable or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171062	Nicht-E2
926.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180799	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
927.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05186974	Nicht-E1
928.	NCT05215340	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 Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215340	Nicht-E3
929.	EUCTR2021-002555-10-NL	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 Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002555-10-NL	Nicht-E3
930.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht-E2
931.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226598	Nicht-E1
932.	NCT05226728	Clinical Efficacy and Safety of Individual Pembrolizumab Administration Based on Pharmacokinetic in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single Arm, Exploratory Clinical Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226728	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
933.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614	Nicht-E2
934.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606	Nicht-E2
935.	NCT05255302	A Phase II-III Randomized Trial Evaluating Maintenance Pembrolizumab (± Pemetrexed) Until Progression Versus Observation (± Pemetrexed) After 6 Months of Platinum-based Doublet Chemotherapy Plus Pembrolizumab Induction Treatment in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255302	Nicht-E1
936.	EUCTR2021-006044-27-FR	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab (± pemetrexed) until progression versus observation (± pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006044-27-FR	Nicht-E1
937.	NCT05256381	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05256381	Nicht-E1
938.	EUCTR2021-005774-25-CZ	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-CZ	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
939.	EUCTR2021-005774-25-ES	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-ES	Nicht-E1
940.	NCT05258279	A Phase II Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab (MK-3475) for Patients With Pretreated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05258279	Nicht-E1
941.	NCT05267470	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267470	Nicht-E1
942.	EUCTR2021-005135-23-ES	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC - A Phase 3 study of MK-7684A plus cCRT in Stage III NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-ES	Nicht-E1
943.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618	Nicht-E1
944.	NCT05338580	A Multi-center, Open-label Phase II Clinical Trial of TJ271 Injection in Combination With Pembrolizumab in Chinese Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338580	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
945.	NCT05383716	A Prospective, Single-arm Phase 2 Trial of Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy (Chemo) in IIa-IIIb NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383716	Nicht-E1
946.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052	Nicht-E1
947.	NCT05492682	A Study to Evaluate the Safety and Immune Activity of PeptiCRAd-1 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Injectable Solid Tumors in Indications Known to Express NY-ESO-1 and MAGE-A3. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05492682	Nicht-E1
948.	NCT05499390	A Randomized Controlled, Multi-center Phase III Clinical Trial of AK112 Versus Pembrolizumab as First-line Treatment for PD-L1-Positive Locally-Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05499390	Nicht-E1
949.	NCT05502237	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 With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502237	Nicht-E1
950.	EUCTR2022-000578-25-AT	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 With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000578-25-AT	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
951.	EUCTR2022-000578-25-NL	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 With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000578-25-NL	Nicht-E1
952.	NCT05555732	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05555732	Nicht-E1
953.	EUCTR2021-005115-32-NL	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 Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005115-32-NL	Nicht-E1
954.	NCT05566223	A Phase 1/2 Trial (CheckCell-2) in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Administering Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Which the Gene Encoding CISH Was Inactivated Using the CRISPR/Cas9 System. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05566223	Nicht-E1
955.	NCT05576077	A Phase 1b Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies (STARLING). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576077	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
956.	NCT05578222	Efficacy and Safety of Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Complicated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Prospective, Single-arm, Single-center Phase II Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578222	Nicht-E1
957.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb@808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034	Nicht-E1
958.	NCT05589818	A Phase II Study of the Effects of Pembrolizumab on Quality of Life for Patients With Treatment-Naïve, Advanced or Metastatic NSCLC and Poor Performance Status. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05589818	Nicht-E1
959.	NCT05599789	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel in Previously Treated Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer and Progressive Disease (PD) After Immunotherapy (Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor) Alone or in Combination With Platinum-doublet Chemotherapy (KeyPemls-004). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599789	Nicht-E1
960.	NCT05609578	A Phase 2 Trial of Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609578	Nicht-E1
961.	NCT05617313	A Phase II Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05617313	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
962.	NCT05653882	An Open-Label Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Activity of AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05653882	Nicht-E1
963.	NCT05668650	Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) Versus Keytruda® in Subjects With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668650	Nicht-E1
964.	NCT05669846	Phase II Feasibility Study of Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05669846	Nicht-E1
965.	NCT05687266	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687266	Nicht-E1
966.	EUCTR2021-004606-21-DE	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR) - AVANZAR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004606-21-DE	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
967.	NCT05689671	Atezolizumab/Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab/Platinum/Pemetrexed in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689671	Nicht-E1
968.	NCT05691829	A Phase II Trial of Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691829	Nicht-E1
969.	NCT05705466	A Two-Part, Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation and Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose Expansion Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Subjects With Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05705466	Nicht-E1
970.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553	Nicht-E1
971.	NCT05722015	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05722015	Nicht-E1
972.	NCT05739006	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BCD-201 (JSC BIOCAD, Russia) and Keytruda® in Patients With Different Advanced Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739006	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
973.	NCT05751187	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Non-Squamous NSCLC Patients With EGFR Exon 20 Insertion Mutation: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05751187	Nicht-E1
974.	NCT05775289	A Phase II, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Study of Tobemstomig Plus Platinum-Based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05775289	Nicht-E1
975.	NCT05777603	Phase I Study of Aerosolized Antibiotics and Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05777603	Nicht-E1
976.	NCT05782361	A Proof-of-concept Trial With Safety Run of Tepotinib and Pembrolizumab in NSCLC Patients With and Without MET Exon 14 Mutations (POTENT). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05782361	Nicht-E2
977.	NCT05789082	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Activity, and Pharmacokinetics of Divarasib in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Previously Untreated Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05789082	Nicht-E1
978.	NCT05791097	AdvanTIG-306: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab (WCD118/BGB-A1217) Combined With Tislelizumab (VDT482/BGB-A317) Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy Versus Placebo Combined With Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Therapy for Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791097	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
979.	NCT05816252	A Phase II Study of SKB264 as Monotherapy or as Combination Therapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05816252	Nicht-E1
980.	NCT05834348	Drug Treatment Patterns and Effects for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients In NORway (DELINOR). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348	Nicht-E1
981.	NCT05860296	An Open-Label, Phase 1b/2a Study of SLC-391, an AXL Inhibitor, in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05860296	Nicht-E1
982.	NCT05872867	An Open-label, Dose-escalation, Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of WM-A1-3389, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05872867	Nicht-E1
983.	NCT05877430	Phase 1/2 Open Label, Safety and Preliminary Efficacy Study of a Live Biotherapeutic Product (CJRB-101) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877430	Nicht-E1
984.	NCT05879484	A Phase Ib/II Multicenter Study of Front Line Pembrolizumab and Valemetostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05879484	Nicht-E1
985.	NCT05887492	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of TNG260 as Single Agent and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody In Patients With STK11 Mutated Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05887492	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
986.	NCT05894889	Single Cell Analysis of CXCL13+PD1+ CD8 T Cell in Association With Resistance to Pembrolizumab and Chemotherapy Neoadjuvant/Adjuvant of NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894889	Nicht-E1
987.	NCT05899608	A Randomized, Controlled, Multiregional Phase 3 Study of Ivonescimab Combined With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Combined With Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (HARMONi-3). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05899608	Nicht-E1
988.	NCT05908799	Emulation of a Comparative Effectiveness Study of Pembrolizumab and Chemotherapy vs. Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05908799	Nicht-E1
989.	NCT05920356	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study Evaluating Efficacy of Sotorasib Platinum Doublet Combination Versus Pembrolizumab Platinum Doublet Combination as a Front-Line Therapy in Subjects With Stage IV or Advanced Stage IIIB/C Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancers, Negative for PD-L1, and Positive for KRAS p.G12C (CodeBreak 202). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05920356	Nicht-E1
990.	NCT05984277	A Phase III, Two-Arm, Parallel, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Global Study to Determine the Efficacy of Volrustomig (MEDI5752) Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC).. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984277	Nicht-E1
991.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06022757	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
992.	NCT06028633	Efficacy and Safety of Albumin-bound Paclitaxel-Lenvatinib-Pembrolizumab in Advanced Nonsquamous NSCLC Patients After Progression to First-line Anti-PD-1/L1 Inhibitor With Platinum-doublet Chemotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06028633	Nicht-E1
993.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379	Nicht-E1
994.	NCT06049212	Phase 1 Trial of MK-2870 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab ± Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06049212	Nicht-E1
995.	NCT06052852	A Phase 1/2, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of BDC-3042 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06052852	Nicht-E1
996.	NCT06077760	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Adjuvant V940 (mRNA-4157) Plus Pembrolizumab Versus Adjuvant Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Resected Stage II, IIIA, IIIB (N2) Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06077760	Nicht-E3
997.	NCT06099782	A Phase 2 Study to Evaluate Patient Reported Preference for Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Over Intravenous Pembrolizumab Formulation in Participants With Multiple Tumor Types (MK-3475A-F11). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06099782	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
998.	NCT06100796	Effect of Diabetes Mellitus on Outcomes and Response Rate in Patients With Advanced NSCLC on Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06100796	Nicht-E1
999.	NCT06142617	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Platinum and Pemetrexed as First Line Therapy in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation and Programmed Cell Death Ligand 1 Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617	Nicht-E1
1000.	NCT06151574	Beamion LUNG-2: A Phase III, Open-label, Randomized, Active-controlled, Multi-centre Trial Evaluating Orally Administered BI 1810631 Compared With Standard of Care as First-line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring HER2 Tyrosine Kinase Domain Mutations. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06151574	Nicht-E1
1001.	NCT06159790	A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Compare Efficacy, Safety, and Immunogenicity of GME751 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) and EU-authorized Keytruda® in Adult Participants With Untreated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06159790	Nicht-E1
1002.	NCT06162221	A Platform Study of RAS(ON) Inhibitor Combinations in Patients With RAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06162221	Nicht-E1
1003.	NCT06170788	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of MK-2870 in Combination With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Monotherapy in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 TPS Greater Than or Equal to 50%. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06170788	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1004.	NCT06173505	A Phase 1b/2, Open-label, Randomized Study of Vudalimab in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06173505	Nicht-E1
1005.	NCT06212752	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06212752	Nicht-E1
1006.	NCT06219174	Targeting ODC as an Immunotherapeutic Target in STK11 (LKB1) Pathway-Deficient NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06219174	Nicht-E1
1007.	EUCTR2014-005118-49-NL	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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL	Nicht-E1
1008.	EUCTR2014-005614-29-DE	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE	Nicht-E1
1009.	EUCTR2015-001123-22-DE	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - PRIMUS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1010.	EUCTR2015-002067-41-DE	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - KEYNOTE-158. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	Nicht-E1
1011.	EUCTR2015-004260-10-NL	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL	Nicht-E1
1012.	EUCTR2016-000857-11-CY	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000857-11-CY	Nicht-E5
1013.	EUCTR2016-003819-36-NL	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL	Nicht-E2
1014.	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ECHO 206. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES	Nicht-E1
1015.	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ECHO 206. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1016.	EUCTR2016-004353-32-ES	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 - PEBEL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES	Nicht-E5
1017.	EUCTR2017-000105-20-DE	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - NEOMUN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE	Nicht-E7
1018.	EUCTR2017-000300-26-ES	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht-E2
1019.	EUCTR2017-001841-28-DK	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 Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 - Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK	Nicht-E1
1020.	EUCTR2017-001841-28-EE	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 Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 - Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE	Nicht-E1
1021.	EUCTR2017-001841-28-GB	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 Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 - Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-GB	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1022.	EUCTR2017-003947-39-ES	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 - REPLAY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES	Nicht-E1
1023.	EUCTR2017-005142-29-FR	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer - NIRVANA-LUNG. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005142-29-FR	Nicht-E1
1024.	EUCTR2018-003352-20-FR	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) - IMBRELLA B. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR	Nicht-E2
1025.	EUCTR2018-003949-42-ES	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 in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - Pilot immunotherapy study with GSK3377794 (NY-ESO T-cells) in NSCLC patients.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-ES	Nicht-E1
1026.	EUCTR2018-003949-42-GB	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 in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - Pilot immunotherapy study with GSK3377794 (NY-ESO T-cells) in NSCLC patients.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-GB	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1027.	EUCTR2018-003949-42-NL	A Phase 1b/2a Pilot 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 in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - Pilot immunotherapy study with GSK3377794 (NY-ESO T-cells) in NSCLC patients.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-NL	Nicht-E1
1028.	EUCTR2019-002660-27-FR	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 advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1= 50% . ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002660-27-FR	Nicht-E1
1029.	EUCTR2019-002743-26-NL	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC - PAULIEN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002743-26-NL	Nicht-E3
1030.	EUCTR2019-004046-16-GB	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-Positive Cancers - Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht-E1
1031.	EUCTR2020-000035-50-FR	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 lung cancer (NSQ NSCLC) - CARMEN-LC05. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-FR	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1032.	EUCTR2020-000035-50-HU	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 lung cancer (NSQ NSCLC) - CARMEN-LC05. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-HU	Nicht-E1
1033.	EUCTR2020-002202-20-FR	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. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-FR	Nicht-E1
1034.	EUCTR2020-002327-11-DE	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-DE	Nicht-E1
1035.	EUCTR2020-002327-11-FR	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. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-FR	Nicht-E1
1036.	EUCTR2020-002327-11-IT	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 - A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-IT	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1037.	EUCTR2020-002626-86-FR	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression =50% on tumor cells - PERSEE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002626-86-FR	Nicht-E1
1038.	EUCTR2020-004707-13-AT	Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC) - INN WOP 1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004707-13-AT	Nicht-E1
1039.	EUCTR2020-004985-21-DE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004985-21-DE	Nicht-E1
1040.	EUCTR2021-002453-28-IT	First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial. - ICSMEN-Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002453-28-IT	Nicht-E1
1041.	EUCTR2021-003266-13-NO	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 - ComIT-2. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003266-13-NO	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1042.	EUCTR2021-004564-94-ES	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 - A Phase 3 study of MK-7684A in combination with chemotherapy in metastatic NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-ES	Nicht-E1
1043.	ACTRN12617001061325	A Phase IIa, Open-Label Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of AGEN1884 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Chemotherapy Naïve, PD-L1 high metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325	Nicht-E1
1044.	ChiCTR2000036782	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036782	Nicht-E1
1045.	ChiCTR2000040854	Immunotherapy efficacy predicted by plasma exosomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040854	Nicht-E2
1046.	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT	Nicht-E2
1047.	EUCTR2020-002090-10-DK	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 Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-DK	Nicht-E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1048.	EUCTR2020-002090-10-HU	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 Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-HU	Nicht-E2
1049.	EUCTR2021-000058-24-NL	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. - Connect&Go. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL	Nicht-E4
1050.	IRCT20150303021315N29	A phase III, non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of Pembrolizumab (produced by CinnaGen Co.) versus Pembrolizumab (Keytruda®, produced by Merck Company) in metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N29	Nicht-E1
1051.	ISRCTN13464104	A Phase II trial of MRTX849 monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer with KRAS G12C mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13464104	Nicht-E1
1052.	ISRCTN24189848	A randomized, open-label, Phase III 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 without actionable genomic alterations (Tropion-Lung08). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24189848	Nicht-E1
1053.	ISRCTN70247820	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) utilising a novel multi-arm frequency-response optimisation design. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70247820	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1054.	ISRCTN7303772 2	Pan tumour trial of COX-inhibitor and immune checkpoint blockade. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73037722	Nicht-E1
1055.	ISRCTN8047271 2	A phase 1 first-in-human dose finding/randomised phase 2 study of IMM60 and pembrolizumab in advanced melanoma and NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712	Nicht-E1
1056.	JPRN- UMIN000026730	Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer - FDG-PET/CT and prediction of pembrolizumab in lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730	Nicht-E5
1057.	JPRN- UMIN000029601	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study. - A pilot study of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601	Nicht-E5
1058.	JPRN- UMIN000029602	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study. - A pilot study of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602	Nicht-E1
1059.	JPRN- UMIN000030782	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 - Phase II study of pembrolizumab for advanced NSCLC patients with poor PS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782	Nicht-E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1060.	JPRN-UMIN000030955	Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study - Pembrolizumab in poor performance status patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955	Nicht-E1
1061.	JPRN-UMIN000036856	Phase II study of immunotherapy and cytotoxic agent in combination with palliative radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer - Phase II study of immunotherapy and cytotoxic agent in combination with palliative radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036856	Nicht-E2
1062.	JPRN-UMIN000037614	Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer - Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037614	Nicht-E1
1063.	JPRN-UMIN000040696	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 - Phase II trial of anti-PD-1 therapy after anti-PD-L1 therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040696	Nicht-E1
1064.	JPRN-UMIN000046974	Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for advanced and relapse NSCLC - GAIA-102-LC01. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046974	Nicht-E1
1065.	JPRN-UMIN000052618	Study on PK/PD of immune checkpoint inhibitors according to differential dosage in elderly non-small cell lung cancer patients - Study on PK and PD of pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052618	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1066.	JPRN-jRCT1011200014	Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1011200014	Nicht-E4
1067.	JPRN-jRCT2011210058	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058	Nicht-E1
1068.	JPRN-jRCT2031200248	Phase II study of necitumumab and pembrolizumab in patients with PD-L1 high-expressing non-small-cell lung cancer - K-TAIL-202. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200248	Nicht-E2
1069.	JPRN-jRCT2031210265	A Phase 1a/1b Study of LY3537982 in Patients with KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors - LOXO-RAS-20001. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210265	Nicht-E1
1070.	JPRN-jRCT2031210286	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210286	Nicht-E1
1071.	JPRN-jRCT2031210387	A Phase I/II Study of necitumumab + carboplatin + nab-paclitaxel + pembrolizumab for previously untreated advanced squamous non-small cell lung cancer study - NEXUS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210387	Nicht-E1
1072.	JPRN-jRCT2031210657	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF PRALSETINIB VERSUS STANDARD OF CARE FOR FIRST-LINE TREATMENT OF RET FUSION-POSITIVE, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210657	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1073.	JPRN-jRCT2031210707	Phase II Trial of Ubenimex Combined with Pembrolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin for Untreated Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: (UBE-Q) - UBE-Q. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210707	Nicht-E1
1074.	JPRN-jRCT2031220147	A phase II study of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with carboplatin pemetrexed and pembrolizumab (MK-3475) for patients with pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220147	Nicht-E1
1075.	JPRN-jRCT2031220612	This is a Phase III, randomized, open-label, multicenter, global study to compare the efficacy and safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in combination with durvalumab and carboplatin compared with pembrolizumab in combination with histology-specific platinum-based chemotherapy as first-line treatment of adults with stage IIIB, IIIC, or IV NSCLC without actionable genomic alterations (including sensitizing EGFR mutations, and ALK and ROS1 rearrangements). - AVANZAR. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220612	Nicht-E1
1076.	JPRN-jRCT2031230031	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-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230031	Nicht-E1
1077.	JPRN-jRCT2031230049	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230049	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1078.	JPRN-jRCT2051220022	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220022	Nicht-E1
1079.	JPRN-jRCT2051220100	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, Programmed Death Ligand 1-Selected Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220100	Nicht-E1
1080.	JPRN-jRCT2061210035	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Safety Run-in Substudy Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210035	Nicht-E1
1081.	JPRN-jRCT2061210074	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 \geq 50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations - TROPION-Lung08. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210074	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1082.	JPRN-jRCT2061220066	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab, with or Without Platinum Chemotherapy, in Subjects with No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061220066	Nicht-E1
1083.	JPRN-jRCT2061230073	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 with metastatic non-small cell lung cancer with no epidermal growth factor receptor or anaplastic lymphoma kinase genomic tumor aberrations - STAR-121. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230073	Nicht-E1
1084.	JPRN-jRCT2071230098	Beamion LUNG 2: A Phase III, open-label, randomized, active-controlled, multi-centre trial evaluating orally administered BI 1810631 compared with standard of care as first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer harbouring HER2 tyrosine kinase domain mutations - Beamion LUNG 2: A study to test whether BI 1810631 helps people with advanced non-small cell lung cancer with HER2 mutations compared with standard treatment. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071230098	Nicht-E1
1085.	JPRN-jRCT2073210080	Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for advanced and relapse NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073210080	Nicht-E1
1086.	JPRN-jRCT2080223316	An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223316	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1087.	JPRN-jRCT2080224136	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50%. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224136	Nicht-E1
1088.	JPRN-jRCT2080224501	A Phase II Multicenter Randomized Open-Label Controlled Study of M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients With PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224501	Nicht-E1
1089.	JPRN-jRCT2080224543	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects - CANOPY-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224543	Nicht-E1
1090.	JPRN-jRCT2080225053	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 advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 \geq 50%. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225053	Nicht-E1
1091.	JPRN-jRCT2080225118	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225118	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1092.	JPRN-jRCT2080225256	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225256	Nicht-E1
1093.	JPRN-jRCTs031200078	A Randomized Phase III study of Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed for Locally Advanced or Metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 50% or more - NHO-Pembro-NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078	Nicht-E3
1094.	JPRN-jRCTs031200109	A Phase 1/2 Study of Ancer, Radiation plus ICI (immune checkpoint inhibitor) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after progression of ICI - Enhancing ICI: NEJ046A. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200109	Nicht-E2
1095.	JPRN-jRCTs031210013	JCOG2007: A Multicenter Randomized Phase III Study comparing Pembrolizumab + Platinum Combination Chemotherapy with Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Combination Chemotherapy for Treatment-naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Gene alteration - Pembro + Chemo vs Nivo + Ipi + Chemo Phase III (NIPPON). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210013	Nicht-E2
1096.	JPRN-jRCTs031220630	Phase II Study of Local Therapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitor for Oligo-Progressive disease during First-line Immunotherapy in non-small cell lung cancer - Reverse OLIGO study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220630	Nicht-E1
1097.	JPRN-jRCTs041210053	Randomized Phase II Study of Anamorelin Hydrochloride with Nutritional and Exercise Treatment for Cancer Cachexia among Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer (NEXTAC-III study). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210053	Nicht-E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1098.	JPRN-jRCTs061180068	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study - PROLONG STUDY. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180068	Nicht-E1
1099.	JPRN-jRCTs071200046	A phase II study of additional effect of palliative radiotherapy combined with immune check point inhibitors plus chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. - SPIRAL-FULL. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200046	Nicht-E2
1100.	JPRN-jRCTs071220105	Effects of synbiotics supplementation on chronological change of gut microbiome and cancer immunotherapy in Treatment-naive non-small cell lung cancer patients: a double-blind randomized controlled study - SYNCOPATION study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071220105	Nicht-E1
1101.	LBCTR2019070214	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019070214	Nicht-E2
1102.	NCT02501096	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht-E1
1103.	NCT02637687	A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637687	Nicht-E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1104.	NCT03179436	A Phase 1 / 2 Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436	Nicht-E2
1105.	NCT03368222	Phase I Study Combining Pembrolizumab and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy In Patients With Metastatic Non-small-cell lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222	Nicht-E1
1106.	NCT03432286	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Patients 6 to 17 Years of Age With Episodic Migraine - the REBUILD-1 Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432286	Nicht-E1
1107.	NCT03652064	A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) With VELCADE, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) in Subjects With Untreated Multiple Myeloma and for Whom Hematopoietic Stem Cell Transplant is Not Planned as Initial Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652064	Nicht-E1
1108.	NCT05017012	A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Bioavailability of Pembrolizumab Via Subcutaneous Injection of MK-3475A, a Formulation of Pembrolizumab With MK-5180, in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017012	Nicht-E1
1109.	NL8896	Pembrolizumab Alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8896	Nicht-E3
1110.	NL9473	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473	Nicht-E4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1111.	PER-010-21	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-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-003). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-21	Nicht-E1
1112.	PER-027-21	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. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-21	Nicht-E1
1113.	PER-062-22	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.02.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-062-22	Nicht-E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4-103 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 4-103 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-103: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 091

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, dreifach-verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab gegenüber Placebo bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB (T2a \geq 4 cm), Stadium II oder Stadium IIIA nach vollständiger Resektion. Das Krankheitsfreie Überleben durch Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo war primäres Studienziel der Studie KEYNOTE 091 und wurde durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt bewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, dreifach verblindete Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab - Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 vom 02.12.2016:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Einschlusskriterien für die Chirurgie • Geänderte Anforderungen an die mediastinale Lymphknotendissektion <u>Amendment 2 vom 14.08.2018:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahl der Studie wurde aufgrund der Aktualisierung der Prävalenz von PD-L1 TPS \geq 50% NSCLC aktualisiert <u>Amendment 3 vom 15.06.2020:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Statistical Analysis Plans (SAP), einschließlich Hinzufügen einer Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)-Analyse bei jeder Interimanalyse
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 18 Jahre alt • Ein bestätigtes UICC-v7-Stadium IB mit T \geq 4 cm, II-IIIa eines NSCLC nach vollständiger chirurgischer Resektion (Lobektomie, Sleeve-Lobektomie, Bi-Lobektomie oder Pneumonektomie), wie im pathologischen Bericht dokumentiert • Vorliegen einer bewertbaren, bei der chirurgischen Resektion gewonnenen Tumorprobe für die PD-L1-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bewertung der Immunhistochemischen (IHC) Expression</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine zentrale Bestätigung des PD-L1 Status durch EORTC • Eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an der Studie gemäß ICH/Good Clinical Practice (GCP) und den nationalen/lokalen Vorschriften • Keine Evidenz einer Erkrankung (No Evidence of Disease, NED) bei der klinischen Untersuchung sowie der radiologischen Baseline-Untersuchung, wie von der kontrastverstärkten Computertomografie (CT) von Brust und Oberbauch, der CT/ Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns sowie der klinischen Untersuchung festgestellt wurde, binnen 12 Wochen vor dem Randomisierungsdatum • ECOG-Leistungsstatus (Performance Status, PS) von 0 oder 1 • Angemessene Organfunktion innerhalb von 10 Tagen nach Behandlungsbeginn • Eine adjuvante Chemotherapie ist nicht obligatorisch, wird aber für Patient:innen im Stadium IB ($T \geq 4$ cm) erwogen und für die Stadien II und IIIA dringend empfohlen und wird gemäß den nationalen und lokalen Leitlinien durchgeführt. Patient:innen, die mehr als 4 Zyklen einer adjuvanten Therapie erhalten haben, sind nicht teilnahmeberechtigt <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige oder geplante neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie und/oder neoadjuvante Chemotherapie für das aktuelle Malignom ist nicht zulässig • Vorherige Behandlung mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1/2, Anti-CD137, CTLA-4-Modulatoren oder anderen immunmodulierenden Wirkstoffen ist nicht zulässig • Patient:innen, die innerhalb von 30 Tagen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation einen Lebendimpfstoff erhalten haben, sind nicht teilnahmeberechtigt • Derzeitige Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie, die Behandlung mit einem Prüfpräparat oder Verwendung eines Prüfgeräts innerhalb von 4 Wochen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation sind nicht zulässig • Bekannte Anamnese des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) • Bekannte aktive Hepatitis B oder Hepatitis C • Chronische Einnahme von Immunsuppressiva und/oder systemischen Kortikosteroiden oder

		<p>jeglicher Einsatz innerhalb 3 Tagen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung ODER einer (nicht infektiösen) Pneumonitis, die die Behandlung mit oralen oder i.v. Steroiden erforderte (außer chronisch obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD]-Exazerbation), oder eine aktuelle Pneumonitis • Aktive Autoimmunerkrankung, die in den vergangenen 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat, d. h. mit krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten. Jegliche Ersatztherapie, wie z. B. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz, etc., gilt nicht als Form der systemischen Behandlung und ist zulässig. Patient:innen mit Hyperthyreose oder Hypothyreose, die jedoch auf Hormonersatz stabil sind, sind ebenfalls teilnahmeberechtigt • Keine Vorgeschichte einer hämatologischen oder primären soliden Tumorerkrankung, außer diese ist seit mindestens 5 Jahren in Remission. Ein pT1-2-Prostatakarzinom-Gleason-Score < 6, oberflächlicher Blasenkrebs, nicht melanomatöser Hautkrebs oder In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses sind zulässig • Vorherige allogene Gewebe-/Feststofftransplantation • Aktive Infektion, die eine Therapie erfordert • Operations- oder chemotherapiebedingte Toxizitäten, mit Ausnahme von Alopezie, Müdigkeit, Neuropathie und Appetitlosigkeit/Übelkeit • Vorliegen schwerer Komorbiditäten, die nach Ansicht des/der Prüfarztes/Prüfärztin die Teilnahme an der Studie und/oder die Verabreichung der Studienmedikation behindern könnten • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening, innerhalb von 72 Stunden nach Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation, einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest vorweisen • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, während der gesamten Studie, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach Erhalt der letzten Infusion der Studienmedikation, zwei adäquate Verhütungsmethoden anzuwenden • Männliche Patienten in einer Partnerschaft mit einer weiblichen Person im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, während der gesamten Studie, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach Erhalt der letzten Infusion der Studienmedikation, zwei adäquate Verhütungsmethoden anzuwenden. Männliche Patienten mit schwangeren Partnerinnen müssen sich verpflichten, ein Kondom zu verwenden;
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für die schwangere Partnerin ist keine zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung erforderlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stillende Patientinnen müssen das Stillen vor Erhalt der ersten Infusion der Studienmedikation und bis 120 Tage nach der letzten Studienbehandlung einstellen • Patient:innen, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten, müssen innerhalb von 12 Wochen nach der Operation randomisiert und mit Pembrolizumab/Placebo behandelt werden. Patient:innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, müssen mit der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 12 Wochen nach der Operation beginnen. Patient:innen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, müssen mindestens 3 Wochen, aber nicht mehr als 12 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Chemotherapie (Tag 1 des letzten Zyklus) randomisiert und mit Pembrolizumab/Placebo behandelt werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 182 Zentren in 29 Ländern durchgeführt (diejenigen Studienzentren, bei denen mindestens ein:e Patient:in in die ITT-Studienpopulation randomisiert wurde; insgesamt 206 Studienzentren): Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Niederlande, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Süd-Korea, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> - Interventions-Arm: Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität - Kontroll-Arm: Placebo i.v. alle drei Wochen für bis zu 1 Jahr (maximal 18 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre/Dual-primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreies Überleben (Disease-free Survival, DFS) in der stark PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 50 %) • DFS in der Gesamtpopulation <p>Sekundäre Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • DFS in der PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 1 %) • OS in der Gesamtpopulation • OS in der stark PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 50 %) • OS in der PD-L1-positiven Subpopulation (TPS \geq 1 %) • Lung Cancer Specific Survival (LCSS) in der Gesamtpopulation • Sicherheit <p>Exploratorische Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Pharmakokinetik von Pembrolizumab • Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Pembrolizumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie werden etwa 1.180 Patient:innen in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 (Pembrolizumab:Placebo) randomisiert. Die Fallzahl wurde basierend auf den primären/dual-primären Endpunkten bestimmt: DFS in der stark PD-L1-positiven Subgruppe und DFS in der Gesamtpopulation. Basierend auf einer geplanten Anzahl von ~551 Ereignissen bei der finalen Analyse, hat die Studie für das DFS eine Power von ~86 % bei einem Alpha = 1,25 % (einseitig) und ~92 % bei einem Alpha = 2,5 % (einseitig) in der Gesamtpopulation. Es wird erwartet, dass etwa 334 Patient:innen, die stark PD-L1-positiv sind, in der Studie sein müssen, um eine Power von ~90 % für das DFS bei einem Alpha = 1,25 % (einseitig) und ~94 % Power bei einem Alpha = 2,5 % (einseitig) bei der finalen DFS-Analyse zu erzielen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Alle Analysen zum primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben sind ereignisgetrieben. Der Zeitpunkt für die Interimanalysen 1 und 2 wurde durch die Anzahl der Ereignisse in der Studiensubpopulation der stark PD-L1-positiven Patient:innen (TPS \geq 50 %) bestimmt. Die finale Analyse für diesen Endpunkt (Interimanalyse 3) wird durchgeführt, wenn die angestrebte Anzahl an Ereignissen sowohl in der Studiensubpopulation der stark PD-L1-positiven Patient:innen (circa 141 Ereignisse) als auch in der Gesamtstudienpopulation (circa 551 Ereignisse) erreicht ist.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wird zentral über ein interaktives Web- (Interactive Web Response System, IWRS) oder Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System, IVRS) erfolgen.

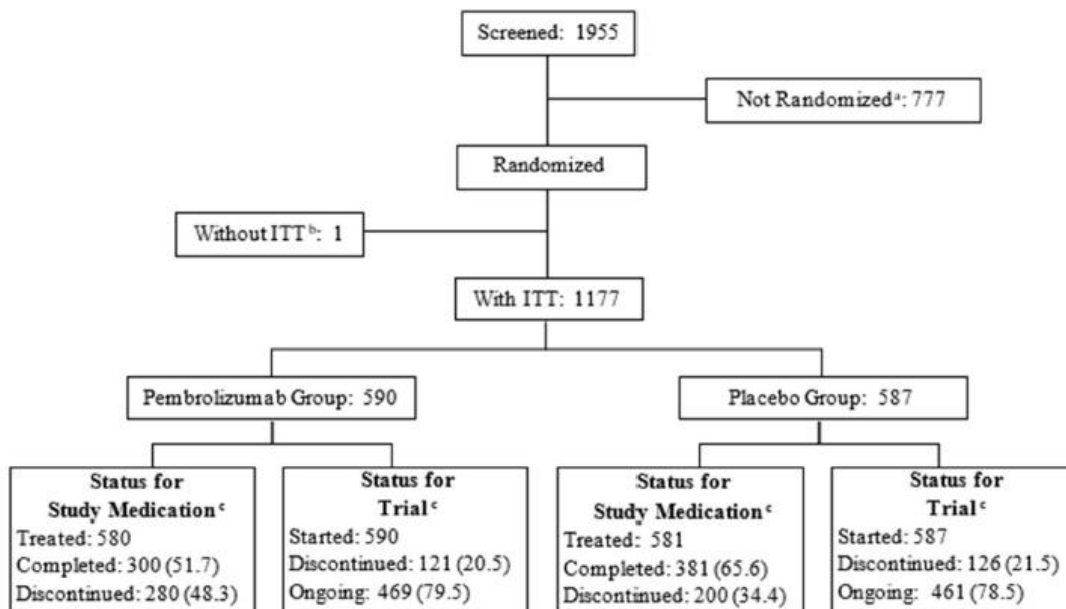
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie), PD-L1-Status (negativ [TPS < 1 %] vs. schwach positiv [TPS = 1-49 %] vs. stark positiv [TPS ≥ 50 %]) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt) in einem Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme Pembrolizumab und Placebo.
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 Zuteilung zu den Behandlungsgruppen/Randomisierung erfolgt zentral über IVRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die Behandlungsarme.
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?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IVRS implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Studie KN091 ist eine Dreifachblindstudie gemäß dem CDISC Clinical Research Glossary Version 8.0. Die Patient:innen, die Prüfärzte und Prüfärztinnen sowie das Studienteam vor Ort, mit Ausnahme von einem/einer Apotheker/-in für die Behandlungszuweisung, und das Studienteam in der EORTC-Zentrale bleiben hinsichtlich der Behandlungszuweisung bis zur Datenbanksperrung für die finale Analyse der primären/dual-primären Endpunkte verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das eingesetzte Placebo besteht aus normaler Kochsalzlösung und wird von einem/einer örtlichen Apotheker/-in zubereitet, dosiert und in der gleichen Weise wie die Studienmedikation verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen basierten auf der ITT-Population, die alle randomisierten Teilnehmer umfasst. Die Teilnehmer werden in die Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert worden waren. Die APaT-Population wird für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen. Die APaT-Population ist definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben. Patient:innen werden bei den Auswertungen der Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben.</p> <p>Das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren (Tumorstadium [IB vs. II vs. IIIA], PD-L1-Status [$< 1\%$ vs. $1-49\%$ vs. $\geq 50\%$], adjuvante Chemotherapie [ja vs. nein] und Region [Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt]) sowie den zusätzlichen Faktoren bei Studienbeginn (Histologie [plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial] und Raucherstatus [Nichtraucher:innen vs. ehemalige/aktuelle Raucher:innen]).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Krankheitsschwere (ECOG-PS 0 vs. 1) • Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Asien vs. Rest der Welt) • Tumorstadium nach UICC-Klassifikation 7 (IB vs. II vs. IIIA) • Adjuvante Chemotherapie (nein vs. ja) • PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] $< 1\%$ vs. $1-49\%$ vs. $\geq 50\%$) • Geografische Region (EU vs. nicht-EU) • Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) • EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt) • Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen) • Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Pembrolizumab vs. Placebo</p> <p>a) 590 vs. 588 b) 580 vs. 581 c) 590 vs. 587</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der/des ersten Patientin/en: 10. November 2015 Letzte Visite der/des letzten Patientin/en: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie

a: nach CONSORT 2010

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Abbreviations: ITT=intention-to-treat

^a Reasons for not randomized (ie, screen failure) are in [Table 14.1-4]

^b One participant was randomized due to an administrative error; this participant was not included in the ITT population [Sec. 10.3.1].

^c Reasons for study medication discontinuation and trial discontinuation are in [Table 10-1].

Database Cutoff Date: 20SEP2021

Abbildung 34: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 091

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 4-104: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 091

Studie: KEYNOTE 091

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 091: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS)	CSR
CSR: Klinischer Studienbericht; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1	

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 091 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser dreifach-verblindeten Studie waren Patient:innen, behandelnde Personen sowie auch Datenauswertende verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 091 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung bzw. Erhebung des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 091 eine Entblindung auf Anfrage der Prüferärztin oder des Prüferarztes stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgt und somit kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgeoperation**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 091 eine Entblindung auf Anfrage der Prüffärztin oder des Prüffarztes stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgt und somit kein erhöhtes Verzerrungspotential vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation als niedrig bewertet.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch die/den verblindete(n) Patientin/en. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E9-Richtlinie durchgeführt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betragen bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 98 %. Bis einschließlich Woche 74 lag die Rücklaufquote für alle Fragebögen in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch die/den verblindete(n) Patientin/en. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen über 98 %. Bis einschließlich Woche 74 lag die Rücklaufquote in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine dreifach-verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten erfolgte verblindet. Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist somit als niedrig anzusehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse

Siehe separates Dokument.