

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Durvalumab (IMFINZI®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.07.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	49
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	59
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	61

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	62
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	68
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	72
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	96
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	97
4.3.2.1.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.3.2	Morbidität: Ereignisfreies Überleben– indirekte Vergleiche aus RCT	109
4.3.2.1.3.3	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT	119
4.3.2.1.3.4	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	135
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	136
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	137
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	137
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	138
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	139
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	140
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	140
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	141
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	142
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	143
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	143
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	144
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	149
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	150
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	150

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	150
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	151
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	151
4.6 Referenzliste.....	152
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	158
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	165
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	167
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	168
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	265
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	291

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	60
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	60
Tabelle 4-20: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-22: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 4-25: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	73
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	76
Tabelle 4-28: Charakterisierung der mITT-Population (Cisplatin Population) der AEGEAN-Studie und ITT-Population der KEYNOTE 671-Studie – RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-29: Operationsdetails zu den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 – RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-30: Beobachtungs- und Behandlungsdauern der mITT-Population (Cisplatin Population) der AEGEAN-Studie und der ITT-Population der KEYNOTE 671-Studie – RCT für indirekte Vergleiche.....	84
Tabelle 4-31: Wichtigste Ein- bzw. Ausschlusskriterien der AEGEAN- und der KEYNOTE 671-Studie	91
Tabelle 4-32: Verfügbare Datenschnitte für die AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie	94
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	97
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	98
Tabelle 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	101
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	102
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche	103
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (AEGEAN-Studie)	104
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 671-Studie).....	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	110

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Ereignisfreies Überleben	111
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche	113
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (AEGEAN-Studie)	114
Tabelle 4-45: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (AEGEAN-Studie)	115
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 671-Studie).....	116
Tabelle 4-47: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (KEYNOTE 671)	117
Tabelle 4-48: Ergebnisse für das Ereignisfreie Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche	119
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	120
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	121
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	122
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche (AEGEAN-Studie)	123
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (bei mindestens einer Behandlungskomponente) nach SOC und PT aus RCT (AEGEAN-Studie)	125
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 671-Studie)	127
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (KEYNOTE 671-Studie).....	128
Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche	134
Tabelle 4-57: Quellen zur AEGEAN-Studie.....	136
Tabelle 4-58: Quellen zur KEYNOTE 671-Studie	136
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	137
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	138
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	138
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	138
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	141
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	141

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	145
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	149
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGEAN.....	266
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 671	283
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für AEGEAN-Studie	292
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 671	298

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	59
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich.....	65
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich.....	67
Abbildung 5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab (perioperative Therapie).....	102
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben der AEGEAN-Studie	106
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben der KEYNOTE 671-Studie.....	108
Abbildung 8: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab (perioperative Therapie).....	110
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Ereignisfreies Überleben der AEGEAN-Studie	115
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Ereignisfreies Überleben der KEYNOTE 671-Studie.....	117
Abbildung 11: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab (perioperative Therapie).....	120
Abbildung 12: <i>Flow-Chart</i> der Studie AEGEAN (Datenschnitt: 10. Mai 2024).....	282
Abbildung 13: <i>Flow-Chart</i> der Studie KEYNOTE 671	290

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee of Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	<i>All-Participants-as-Treated</i>
AUC	<i>Area under the Curve</i>
AWG	Anwendungsgebiet
BICR	Zentrales verblindetes unabhängiges Komitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSP	Studienprotokoll (<i>Clinical Study Protocol</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CT	Computertomografie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4</i>
CTx	Platinbasierte Chemotherapie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (<i>Disease-Free Survival</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	<i>European Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
eCRF	Elektronischer Falldokumentationsbogen (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EFS	Ereignisfreies Überleben (<i>Event-Free Survival</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC QLQ-LC13	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13</i>

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen (<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FDG-PET	¹⁸ F-fluoro-deoxyglucose Positronenemissionstomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
i.v.	Intravenös
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICF	<i>Informed Consent Form</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention To Treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Recognition System</i>
IXRS	<i>Interactive Voice/Web Recognition System</i>
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KRAS	<i>Kirsten Rat Sarcoma</i>
Max	Maximum
MCBS	<i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>

Abkürzung	Bedeutung
mEFS	Modifiziertes ereignisfreies Überleben (<i>Modified Event-Free Survival</i>)
MID	Minimale klinisch relevante Veränderung (<i>Minimal Important Difference</i>)
Min	Minimum
mITT	<i>Modified Intention To Treat</i>
mPR	Größeres pathologisches Ansprechen (<i>Major Pathological Response</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
mSAS	<i>Modified Safety Analysis Set</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl eingeschlossener Patient:innen in der Analyse
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
pCR	Pathologisches vollständiges Ansprechen (<i>Pathological Complete Response</i>)
PD-L1	<i>Programmed Cell Death-Ligand 1</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>) nach MedDRA
Q3W	Alle drei Wochen
Q4W	Alle vier Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	<i>Safety Analysis Set</i>
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>Small Cell Lung Cancer</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>) nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	<i>Tumor Cell Score</i>
TPS	<i>Tumor Proportion Score</i>
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (<i>Tumor-Node-Metastasis</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans* und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

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

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (CTx) zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR)-Mutationen oder Anaplastische Lymphom-Kinase (*Anaplastic Lymphome Kinase*, ALK)-Translokationen im Vergleich zur analogen perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.

Im Folgenden wird das Behandlungsschema im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) von Durvalumab als „perioperative Therapie mit Durvalumab“ bezeichnet.

Datenquellen

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

Mittels der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.1.1 dokumentierten Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsrelevante, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie AEGEAN (D9106C00001) identifiziert, in der die perioperative Therapie mit Durvalumab gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie untersucht wird. Für das vorliegende Dossier wurde der relevante Studienarm der perioperativen Therapie mit Durvalumab herangezogen.

Da aus der Recherche keine direkt vergleichende Studie von Durvalumab als perioperative Therapie gegen die zVT im AWG vorliegt, erfolgt die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab als perioperative Therapie gegenüber der zVT auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den Brückenkompator Placebo + CTx in der Neoadjuvanz gefolgt von Placebo in der Adjuvanz. Als bewertungsrelevante Studie mit der zVT Pembrolizumab als perioperative Therapie wurde die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE 671 identifiziert.

Die im Dossier dargestellten Daten der AEGEAN-Studie basieren auf der *Modified Intention To Treat* (mITT)-Population (Cisplatin-Population), die lediglich Patient:innen mit negativem oder unbekanntem Testergebnis bezüglich EGFR-Mutation oder ALK-Translokation umfasst, für die Cisplatin als Platinkomponente ausgewählt wurde, und dem aktuellsten, präspezifizierten Datenschnitt für die Ereignisfreie Überleben (*Event-Free Survival*, EFS) Interimsanalyse 2 zum 10. Mai 2024.

Die im Dossier dargestellten Daten der KEYNOTE 671-Studie basieren auf der *Intention To Treat* (ITT)-Population und dem präspezifizierten Datenschnitt für die EFS Interimsanalyse zum 10. Juli 2023.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um für die Nutzenbewertung geeignete Evidenz mit möglichst hohem Evidenzgrad zu identifizieren, wurde nach Studienberichten, Vollpublikationen und relevanten Ergebnissen aus Studienregistereinträgen gesucht, die den Kriterien des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements (siehe Anhang 4-E) genügen und für die Beantwortung der Fragestellung relevante Primärdaten enthielten. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Durvalumab als perioperative Therapie und der zVT Pembrolizumab als perioperative Therapie im vorliegenden AWG sind in Tabelle 4-2 (Suche nach randomisierten kontrollierten Studien [*Randomized Controlled Trial*, RCT]) sowie Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 (Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich) zusammengefasst.

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F.

Jeder der betrachteten Endpunkte wurde als valide und direkt patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Sowohl bei der AEGEAN als auch bei der KEYNOTE 671-Studie handelt es sich um doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien. Diese gemäß *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) und *Good Clinical Practice* (GCP) durchgeführten RCT der Phase-III entsprechen grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab als zVT erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den Brückenkompator Placebo + CTx. Für das zu bewertende Arzneimittel wird die Cisplatin-Population ohne Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aus der AEGEAN-Studie und für die zVT die KEYNOTE 671-Studie herangezogen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte betrachtet: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahr- scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
Mortalität				
Gesamtüber- leben	HR: 0,67 [0,40;1,12]; 0,1283	HR: 0,72 [0,56;0,93]; 0,011	HR: 0,93 [0,52;1,65]; 0,8059	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Morbidität				
Ereignisfreies Überleben (mEFS) ^b	HR: 0,62 [0,38;0,98]; 0,0400 RR: 0,68 [0,47;0,97]; 0,0331	HR: 0,61 [0,51;0,74]; <0,001 RR: 0,73 [0,64;0,82]; <0,001	HR: 1,02 [0,62;1,67]; 0,9489 RR: 0,93 [0,64;1,35]; 0,7098	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
SUE	RR: 1,12 [0,78;1,62]; 0,5386	RR: 1,25 [1,04;1,50]; 0,015	RR: 0,90 [0,59;1,35]; 0,6011	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	RR: 0,99 [0,76;1,29]; 0,9298	RR: 1,22 [1,08;1,37]; 0,001	RR: 0,81 [0,61;1,08]; 0,1565	
Therapieab- brüche aufgrund von UE	RR: 1,71 [0,97;3,01]; 0,0576	RR: 1,47 [1,12;1,92]; 0,005	RR: 1,16 [0,62;2,17]; 0,6355	
Immunver- mittelte SUE	RR: 2,22 [0,59;8,32]; 0,2253	RR: 4,03 [1,67;9,75]; 0,001	RR: 0,55 [0,11;2,70]; 0,4622	
Immunver- mittelte Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	RR: 1,90 [0,49;7,38]; 0,3457	RR: 4,37 [1,82;10,49]; <0,001	RR: 0,43 [0,09;2,19]; 0,3121	
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 Mortalität und Morbidität: Analysepopulation AEGEAN: mITT-Population (Cisplatin-Population) Analysepopulation KEYNOTE 671: Intention-To-Treat Population Unerwünschte Ereignisse: Analysepopulation AEGEAN: mSAS (Cisplatin-Population)				

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahr- scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
Analysepopulation KEYNOTE 671: All-Participants-as-Treated Population				
a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)				
b: AEGEAN mEFS nach BICR; KEYNOTE 671 mEFS nach Prüfarzt, da nicht nach BICR vorhanden. Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Lokal- oder Fernrezidiv gemäß RECIST 1.1 (ausgenommen neue Primärtumore, die kein NSCLC sind); Tod aus jeglichem Grund; Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüfarztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert; Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt; Keine Operation aufgrund von UEs oder anderen Ereignissen, die eine Operation ausschließen (mit Ausnahme des Fortschreitens der Erkrankung); Operation die mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird (Therapieversagen).				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (1-3)				

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen, insbesondere in der hier vorliegenden kurativen Therapiesituation (4-6).

Das Risiko zu versterben war im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm der AEGEAN-Studie numerisch um 33,0% reduziert (*Hazard Ratio* [HR] [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; p=0,1283), der Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,93 [0,52;1,65]; p=0,8059).

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben (mEFS) beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses, das für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes steht und ist somit im vorliegenden AWG als direkt patientenrelevant zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

In der AEGEAN-Studie lag für das ereignisfreie Überleben ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor (HR [95%-KI]: 0,62 [0,38;0,98]; p=0,0400). Das Risiko war unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) um 38%

reduziert. Für das relative Risiko (RR) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47;0,97]; $p=0,0331$).

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für das ereignisfreie Überleben (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62;1,67]; $p=0,9489$; RR [95% KI]: 0,93 [0,64; 1,35]; $p=0,7098$).

Sicherheit

Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) in der AEGEAN-Studie zeigten sich unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab in keiner der Gesamtraten-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Kontrollarm.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] Grad ≥ 3 sowie immunvermittelten SUE und immunvermittelte UE mit CTCAE Grad ≥ 3) teils deutliche numerische Vorteile für die Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab, welche insgesamt jedoch nicht statistisch signifikant waren (SUE: RR [95%-KI]: 0,90 [0,59;1,35]; $p=0,6011$; UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : RR [95%-KI]: 0,81 [0,61;1,08]; $p=0,1565$; immunvermittelte SUE: RR [95%-KI]: 0,55 [0,11;2,70]; $p=0,4622$; immunvermittelte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : RR [95%-KI]: 0,43 [0,09;2,19]; $p=0,3121$). Bei den Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Durvalumab und der Behandlung mit Pembrolizumab (RR [95%-KI]: 1,16 [0,62;2,17]; $p=0,6355$).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

In der zulassungsbegründenden und dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AEGEAN zeigen sich die Vorteile einer neoadjuvanten Immuntherapie mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Durvalumab gegenüber einer rein neoadjuvanten Chemotherapie bei NSCLC-Patient:innen in den frühen sowie lokal fortgeschrittenen resezierbaren Stadien IIA-IIIB (N2). So konnte durch die Hinzunahme von Durvalumab in der Neoadjuvanz und die Weiterführung als Monotherapie in der Adjuvanz die Zeit bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung (ereignisfreies Überleben) signifikant verlängert werden. Dabei zeigte sich eine gute Verträglichkeit und es bestätigte sich das bereits aus anderen Indikationen bekannte Sicherheitsprofil der Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie auch in der perioperativen Behandlungssituation (7).

Unter Berücksichtigung dieser Effekte hat die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Neoadjuvant) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (Adjuvant) mit A in der *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS) bewertet, was dem höchsten Bewertungsgrad und somit einer substantziellen Verbesserung in der kurativen Therapiesituation entspricht (8).

Eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation bei den frühen NSCLC-Stadien kann durch die Hinzunahme von Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren als weitere Therapieoption erreicht werden. Das Ziel besteht darin, mithilfe dieser zielgerichteten Therapien eine Reduktion der Rückfallraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer gut verträglichen Therapie bestmöglich zu erhalten (9).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigten einen numerischen, jedoch nicht statistisch signifikanten Vorteil für Durvalumab im Gesamtüberleben. In den Analysen zum ereignisfreien Überleben konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wohingegen sich bei der Sicherheit teils deutliche numerische, wenn auch nicht statistisch signifikante Vorteile von Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab bei den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden sowie immunvermittelten UE zeigten.

Die perioperative Therapie mit Durvalumab adressiert den dringenden Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapieoptionen für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen und ist in der Lage die Prognose der betroffenen Patient:innen im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung zu verbessern.

Gegenüber der zVT Pembrolizumab + Chemotherapie als neoadjuvante Gabe gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie in der Adjuvant wird ein **Zusatznutzen nicht beansprucht**.

In der Gesamtschau leistet Durvalumab als Teil der neuen perioperativen Behandlungsmöglichkeiten einen bedeutenden Beitrag, Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation nach Operation eine Chance auf langfristige Tumorfreiheit bzw. Heilung zu ermöglichen. Somit ist Durvalumab der einzige Immuncheckpoint-Inhibitor, der sowohl für das resezierbare als auch nicht operable NSCLC (Stadium III) in der kurativen Therapiesituation als auch für die Behandlung in der palliativen Therapiesituation zugelassen ist.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier werden der medizinische Nutzen sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab als perioperative Therapie des resezierbaren NSCLC im Vergleich zur zVT bestimmt.

Patientenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

Intervention

Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA definierte die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) wie folgt:

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

oder

- Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin-basierten Therapie gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab

Aus Sicht von AstraZeneca stellt die neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab jedoch keine relevante zVT im vorliegenden AWG dar (siehe Modul 3). Somit ist die perioperative Anwendung von Pembrolizumab die alleinige zVT für alle Patient:innen im AWG.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die Daten der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien AEGEAN (D9106C00001) und KEYNOTE 671 herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium ^a	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR- Mutationen oder ALK-Translokationen	Studienpopulation nicht wie definiert
2	Intervention	<u>Neoadjuvanz:</u> Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvanz:</u> Durvalumab-Monotherapie	Abweichende Behandlung
3	Vergleichstherapie	<u>Neoadjuvanz:</u> Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvanz:</u> Pembrolizumab-Monotherapie	Abweichende Behandlung
4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. Ereignisfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Keine RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp^b	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht in Deutsch oder Englisch verfügbar
a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Bezeichnung	Einschlusskriterium ^a	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR- Mutationen oder ALK-Translokationen	Studienpopulation nicht wie definiert
2	Intervention	<u>Neoadjuvanz:</u> Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvanz:</u> Durvalumab-Monotherapie	Abweichende Behandlung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	-
4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. Ereignisfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Keine RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp^b	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	<i>Reviews</i> ; Nachrichtenartikel; <i>Meeting-Abstracts</i> oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht in Deutsch oder Englisch verfügbar
a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.		Einschlusskriterium ^a	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR- Mutationen oder ALK-Translokationen	Studienpopulation nicht wie definiert
2	Intervention	<u>Neoadjuvanz:</u> Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvanz:</u> Pembrolizumab-Monotherapie	Abweichende Behandlung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	-
4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: Mortalität (z. B. Gesamtüberleben) Morbidität (z. B. Ereignisfreies Überleben) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Unerwünschte Ereignisse (z. B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
5	Studientyp	RCT	Keine RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-
7	Publikationstyp^b	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag etc.) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	Reviews; Nachrichtenartikel; Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien; Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse etc.
8	Sprache	Deutsch oder Englisch	Nicht in Deutsch oder Englisch verfügbar
a: Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss. b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 wurde in allen vorgegebenen Datenbanken nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt.

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie

durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

Die systematische Studienregistersuche wurde in den Datenbanken *Clinicaltrials.gov* und *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) nach den vorgegebenen Suchstrategien durchgeführt. Auf die Suche im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal) wurde gemäß des Hinweises des G-BA verzichtet (10).

Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Suchstrategien mit Datum und Trefferzahl erfolgt in Anhang 4-A. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche wird in Abschnitt 4.3.1.1.2 bzw. 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

Die ausgeschlossenen Registereinträge werden in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

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

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) 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.

Im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde die Internetseite des G-BA nach Einträgen zu den zuvor identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden, sofern verfügbar, die *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database* (EudraCT)-Nummer, *National Clinical Trial* (NCT)-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der vorliegenden RCT erfolgte sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch. Die Bewertung der Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR), dem Studienprotokoll (*Clinical Study Protocol*, CSP) sowie dem statistischen Analyseplan (SAP) bzw. Modul 4 des Pembrolizumab-Dossiers zur Nutzenbewertung und der zugehörigen Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2, 11-14)

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben des G-BA und des IQWiG (15, 16). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

Das Design und die Methodik der für die Fragestellung relevanten Studien wurden extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Darstellung der RCT erfolgte dabei gemäß den Punkten 2b-14 des *CONSORT-Statements* (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wurde gemäß *CONSORT-Flow-Chart* dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

Für den Vergleich der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der zVT mit Pembrolizumab als perioperative Behandlung liegt keine direkt vergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der zVT erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN-Studie mit der KEYNOTE 671-Studie.

AEGEAN-Studie

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

Demografische Charakteristika

- Geschlecht

- Alter
- Altersgruppen
- Abstammung
- Ethnie
- Region

Krankheitscharakteristika

- Tumorstadium
- *Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expressionsstatus nach Interactive Voice/Web Recognition System (IXRS)*
- Raucherstatus
- *European Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)*
- Histologie
- EGFR-Mutationsstatus
- ALK-Translokationsstatus

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

KEYNOTE 671-Studie

Die Patientencharakteristika und die Endpunkte der für den indirekten Vergleich identifizierten KEYNOTE 671-Studie werden aus Modul 4 des Nutzendossiers übernommen.

Folgende Patientencharakteristika werden zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studienpopulation herangezogen:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Altersgruppen
- Abstammung

- Ethnie
- Region

Krankheitscharakteristika

- Tumorstadium
- PD-L1-Expressionsstatus
- Raucherstatus
- ECOG-PS
- Histologie
- EGFR-Mutationsstatus
- ALK-Translokationsstatus

Im Rahmen der Patientencharakteristika wurden stetige Merkmale anhand des MW und der zugehörigen SD sowie des Medians und der Angabe von Min und Max dargestellt. Kategoriale Merkmale wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier wurden solche patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs berichtet, die sowohl auf Seiten der AEGEAN-Studie als auch auf Seiten der KEYNOTE 671-Studie verfügbar bzw. in der Nutzenbewertung zur KEYNOTE 671-Studie durch das IQWiG und den G-BA als bewertbar eingestuft wurden (11, 17). Diese sind im Folgenden dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3):

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ereignisfreies Überleben (mEFS)

Sicherheit

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
- Gesamtraten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie die Validierung der Messinstrumente werden im Folgenden dargestellt. Auf die Beschreibung von

Endpunkten, die im Rahmen des indirekten Vergleichs nicht dargestellt werden, wird verzichtet.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung und Validität

Sowohl in der AEGEAN-Studie als auch in der KEYNOTE 671-Studie wurde der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Krebstherapie erhalten haben. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren.

Die Interpretation dieses Endpunkts ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunkts ist gegeben.

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung ein herausragendes Therapieziel mit grundlegender Bedeutung für die Patient:innen (4-6). Aufgrund der eindeutigen Definition, der objektiven Erhebung und der guten Messbarkeit, vor allem aber aufgrund der unmittelbaren Patientenrelevanz wird das Gesamtüberleben häufig als der wichtigste Endpunkt in der Onkologie angesehen (18).

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Operationalisierung und Validität

Das ereignisfreie Überleben ist einer der beiden primären Endpunkte der AEGEAN-Studie und wurde im CSP definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Lokal- oder Fernrezidiv nach zentralem, verblindetem, unabhängigem Komitee (*Blinded Independent Central Review*, BICR) gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1) bei Patient:innen mit Operation (wenn die Operation mit R0- oder R1-Rändern abgeschlossen wurde)
- Tod der Patientin oder des Patienten (jeglicher Grund)
- Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt
- Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert

In der KEYNOTE 671-Studie wurden im Endpunkt ereignisfreies Überleben ebenfalls vergleichbare Ereignisse erfasst, die das Scheitern der potenziellen Heilung bedeuten.

Da der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet nur bei Patient:innen mit einer R0-Resektion von einem kurativen Therapieansatz ausgeht und auch weitere Ereignisse im Zusammenhang mit diesem Endpunkt von Relevanz sind, wird im Folgenden eine vom CSP der AEGEAN-Studie abweichende Operationalisierung für das EFS verwendet, die bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab im hier vorliegenden AWG durch das IQWiG und den G-BA akzeptiert wurde (im Folgenden modifiziertes EFS [mEFS] genannt, Änderungen sind durch Unterstreichung hervorgehoben) (11, 17):

Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Lokal- oder Fernrezidiv nach BICR gemäß RECIST 1.1 bei Patient:innen mit Operation (nur wenn die Operation mit R0-Rändern abgeschlossen wurde)
- Tod der Patientin oder des Patienten (jeglicher Grund)
- Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert
- Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt
- Keine Operation aufgrund von UE oder anderen Ereignissen, die eine Operation ausschließen (mit Ausnahme des Fortschreitens der Erkrankung)
- Operation, die mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird (Therapieversagen)

Jedes dieser Ereignisse stellt ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit dem Ziel einer R0-Resektion und anschließender dauerhafter Erhaltung der Tumorfreiheit dar. Die Kriterien bilden Fälle ab, in denen das Ziel der R0-Resektion nicht erreicht wird, indem entweder eine Operation von vornherein ausgeschlossen wird (durch Progress, UE oder andere Ereignisse), diese abgebrochen werden muss oder mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird, was grundsätzlich einem Therapieversagen entspricht, da der oder die Patient:in nach Operation nicht krankheitsfrei ist und in diesem Fall nicht von einem kurativen Therapieansatz auszugehen ist (19). Somit ist bei den betroffenen Patient:innen gemäß der Definition des G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht mehr von einem kurativen Therapieansatz auszugehen. Des Weiteren werden Rezidivereignisse abgebildet, durch welche in der Regel ein Übergang vom kurativen zu einem nur noch palliativen Therapieansatz entsteht. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben ermöglicht die direkte Messung des gesamten Behandlungseffekts der Abfolge aus neoadjuvanter Therapie, Operation und adjuvanter Therapie und ist daher ein geeigneter Endpunkt um dieses Therapiekonzept zu bewerten.

Patientenrelevanz

Da im vorliegenden AWG eine Heilung angestrebt wird, ist ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes als direkt patientenrelevant zu betrachten (19). Sowohl das Nichterreichen einer R0-Resektion als auch das Auftreten eines Rezidivs, wie sie in der verwendeten Operationalisierung des EFS abgebildet werden, stellen ein solches Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar. Das Auftreten eines Rezidivs entspricht in der Regel dem Übergang vom kurativen zu einem nur noch palliativen Therapieansatz, nur in seltenen Einzelfällen ist bei Lokalrezidiven eine weitere kurative Operation möglich (9). In jedem Fall verschlechtert sich die Prognose von Patient:innen ohne R0-Resektion oder mit Rezidiv nach R0-Resektion dramatisch und sie sind weiteren Belastungen durch Folgetherapien sowie neu auftretenden Symptomen der fortschreitenden Erkrankung ausgesetzt (20-24). Das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt zudem eine große psychische Belastung für die Patient:innen dar (25). In der Folge verschlechtert sich die Lebensqualität von Patient:innen nach einer Rezidivdiagnose deutlich (26). Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist somit von hoher Relevanz für die Patient:innen. Auch die Patientenrelevanz der weiteren Komponente Tod ist unmittelbar gegeben. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben wurde in einer ähnlichen Operationalisierung bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab sowie im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab in der Indikation NSCLC vom G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (17, 27).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität AEGEAN-Studie

In der AEGEAN-Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand CTCAE (Version 5.0) eingestuft. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der AEGEAN-Studie nach internationalem Standard sowie detailliert und kontinuierlich, sodass die Ergebnisse als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Zusätzlich wurden die Abbrüche wegen UE erhoben.

Ein SUE wurde definiert als ein UE, welches während jeder Phase der Studie auftreten kann und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist unmittelbar lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts

- Führt zu anhaltender oder signifikanter Beeinträchtigung oder Invalidität
- Führt zu kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den oder die Patient:in gefährdet oder ein medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und -Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*, PT) bzw. auf Kategorieebene.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, die in der AEGEAN-Studie dokumentiert wurden, werden über die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) operationalisiert. UESI sind definiert als unerwünschte Wirkungen, denen wahrscheinlich eine entzündliche oder immunvermittelte pathophysiologische Grundlage zugrunde liegt, die auf den Wirkmechanismus von Durvalumab zurückzuführen sind und eine häufigere Überwachung und/oder Interventionen wie Kortikosteroide, Immunsuppressiva und/oder endokrine Therapien erfordern. Zu den endokrinen Therapien gehören die standardmäßige endokrine Supplementierung sowie die Behandlung von Symptomen, die auf endokrine Störungen zurückzuführen sind (zu den Therapien bei Schilddrüsenüberfunktion gehören beispielsweise Betablocker [z. B. Propranolol], Kalziumkanalblocker [z. B. Verapamil, Diltiazem], Methimazol, Propylthiouracil und Natriumperchlorat). Darüber hinaus gelten auch infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen/anaphylaktische Reaktionen als UESI.

Eine detaillierte Auflistung aller hier berücksichtigten UE auf Kategorie-Ebene sowie zugehörige MedDRA-PT ist in Anhang 4-G hinterlegt.

Operationalisierung und Validität KEYNOTE 671-Studie

In der KEYNOTE 671-Studie wurden Patient:innen 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. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 26.0.

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 seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- 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

Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03). Ein Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.

In der KEYNOTE 671-Studie wurden immunvermittelte unerwünschte Ereignisse über die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AEOSI) operationalisiert. Eine Auflistung der eingeschlossenen AEOSI in der KEYNOTE 671-Studie kann dem Anhang 4-G entnommen werden.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen ist unbestritten und wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung von klinischen Studien und die Berichterstattung über klinische Studien gemäß ICH unterstrichen (28, 29). Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet (15).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Für den hier vorliegenden indirekten Vergleich wurde auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Dies trifft auch auf Subgruppenanalysen zu. Insbesondere ist in der vorliegenden Datensituation auf Unsicherheiten der Schätzer für das OS der KEYNOTE 671-Studie aufgrund von möglicherweise unzureichenden Folgetherapien (siehe Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA: Pembrolizumab (17)) und ein hohes Verzerrungspotenzial für die Schätzer der Sicherheit der AEGEAN-Studie des indirekten Vergleiches hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.3), weshalb in der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz von Subgruppenanalysen abgesehen wurde.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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.

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}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

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

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für den Vergleich von Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als Monotherapie liegt keine direkt vergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (30). Nachfolgend wird die Methodik des indirekten Vergleichs beschrieben.

In den indirekten Vergleich werden die AEGEAN-Studie und die KEYNOTE 671-Studie eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Bei der AEGEAN-Studie handelt es sich um eine RCT, die Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin + Paclitaxel, Carboplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed) zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung untersucht. Bei der KEYNOTE 671-Studie handelt es sich um eine RCT, die Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed) zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend Pembrolizumab als Monotherapie untersucht. Die für den indirekten Vergleich geeignete Teilpopulation der AEGEAN-Studie besteht aus den Patient:innen der präspezifizierten Subgruppe Cisplatin (Cisplatin-Population) innerhalb der mITT (zulassungskonforme Teilpopulation), für die vor Randomisierung durch den oder die Prüfarzt:in eine cisplatinbasierte Chemotherapie festgelegt wurde (14). Somit kann anhand dieser Studien ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher mittels Cisplatin + Gemcitabin und Cisplatin + Pemetrexed als Brückenkompator durchgeführt werden.

Aus Platzgründen wird in den folgenden Grafiken und tabellarischen Übersichten beispielsweise Durvalumab + CTx bzw. Pembrolizumab + CTx oder D + CTx bzw. P + CTx verwendet. Gemeint ist damit jeweils die perioperative Therapie, wie sie per Studienprotokoll festgelegt wurde.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studiendesigns, Interventionen und Patientencharakteristika in den jeweiligen indirekten Vergleichen werden die Informationen aus den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 herangezogen. Grundsätzlich können die identifizierten Studien hinsichtlich Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen

sowie Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich betrachtet werden (siehe auch Abschnitt 4.3.2.1.2). Bei der Auswahl der herangezogenen Endpunkte wird die Vergleichbarkeit der Operationalisierung der Endpunkte berücksichtigt.

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

Unter Verwendung des direkten Schätzers für den Effekt des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber dem Brückenkompator (θ_{AC}) und des Effekts der zweckmäßigen Vergleichstherapien gegenüber dem Brückenkompator (θ_{BC}) kann der Behandlungseffekt zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie geschätzt werden als:

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

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

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

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- 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 4-5: 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
AEGEAN	ja	ja	laufend	<u>Studienzeitraum:</u> 06.12.2018 bis heute <u>1. Datenschnitt:</u> 14.01.2022 (pCR IA) <u>Weitere Datenschnitte:</u> 10.11.2022 (EFS IA1) 10.05.2024 (EFS IA2)	<u>Arm 1:</u> <i>neoadjuvant</i> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für bis zu 4 Zyklen <i>adjuvant</i> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen <u>Arm 2:</u> <i>neoadjuvant</i> Placebo i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für bis zu 4 Zyklen <i>adjuvant</i> Placebo i.v. alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AEGEAN	Einschlusskriterium nicht erfüllt: falsche zVT. Die Studie wird für den indirekten Vergleich herangezogen.

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.

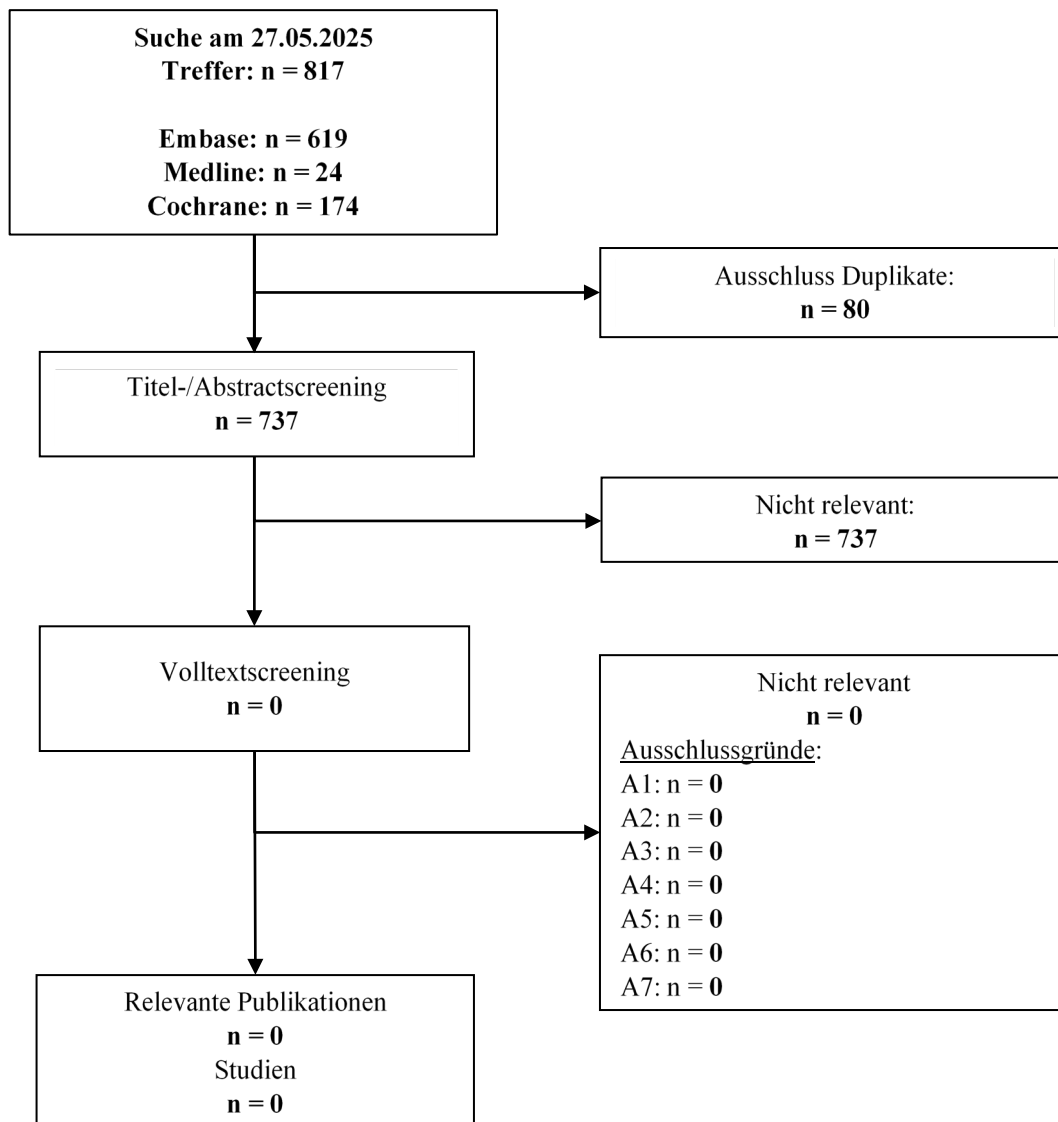


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 27.05.2025 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 817 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Die bibliografische Literaturrecherche ergab für das zu bewertende Arzneimittel keine relevanten Treffer.

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: 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)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-9: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/ <i>cross-over</i> etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. <i>Run-in</i> , Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der <i>Run-in</i> -Phase etc.
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
--------	---------------------

<Studie 1>

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
--------------------	-------	------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Gesamt mortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-20: 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
AEGEAN	ja	ja	laufend	<u>Studienzeitraum:</u> 06.12.2018 bis heute <u>1. Datenschnitt:</u> 14.01.2022 (pCR IA) <u>Weitere Datenschnitte:</u> 10.11.2022 (EFS IA1) 10.05.2024 (EFS IA2)	<u>Arm 1:</u> <i>neoadjuvant</i> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für bis zu 4 Zyklen <i>adjuvant</i> Durvalumab 1.500 mg i.v. alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen <u>Arm 2:</u> <i>neoadjuvant</i> Placebo i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für bis zu 4 Zyklen <i>adjuvant</i> Placebo i.v. alle 4 Wochen für bis zu 12 Zyklen
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-20 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-20 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

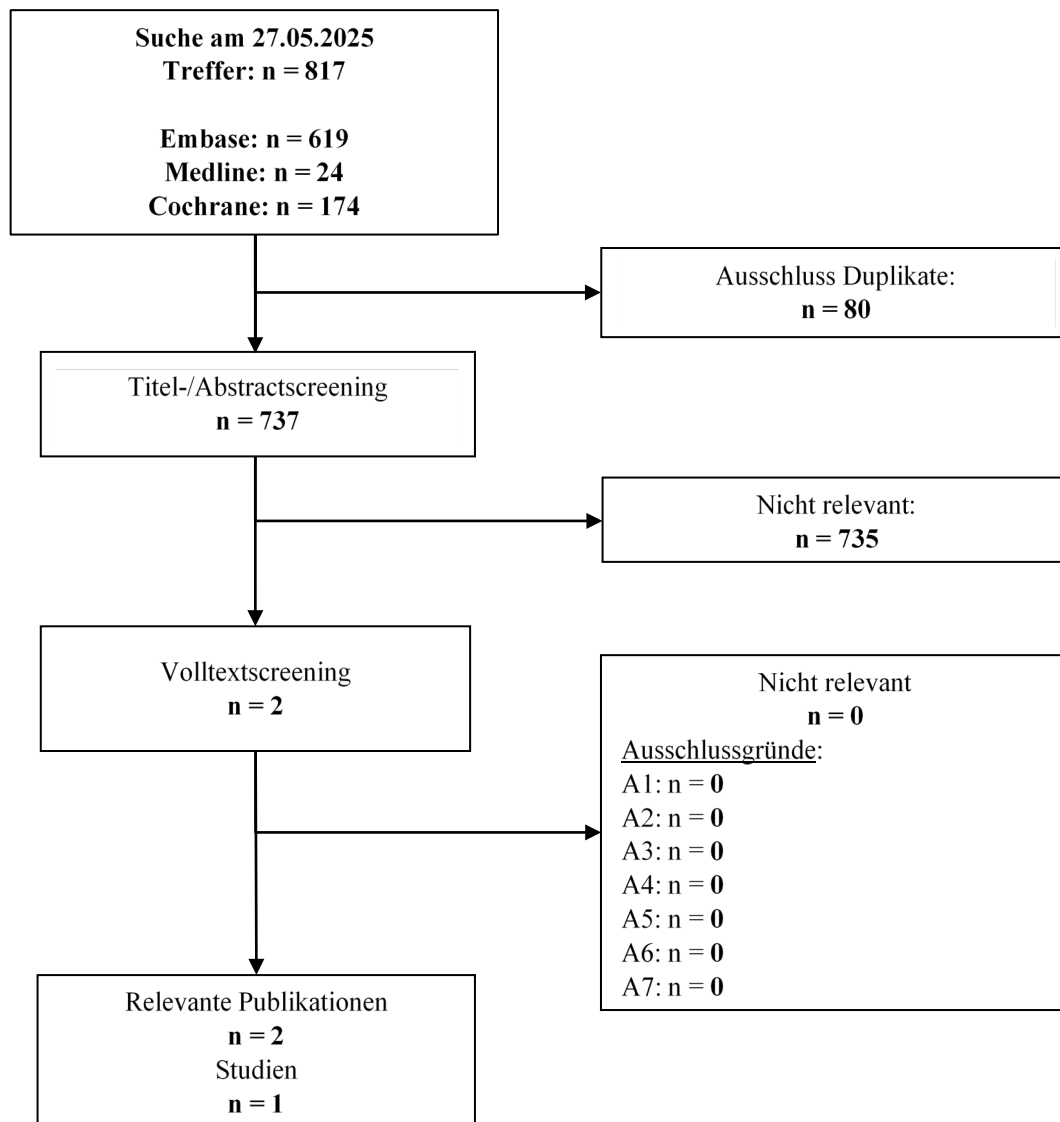


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich wurde am 27.05.2025 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 817 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Dabei wurden 735 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Treffer wurden im Volltext gesichtet und für den indirekten Vergleich eingeschlossen. Beide eingeschlossenen Publikationen sind der AEGEAN-Studie zuzuordnen:

- Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. Clin Lung Cancer. 2022;23(3):e247-e51.
- Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(18):1672-84.

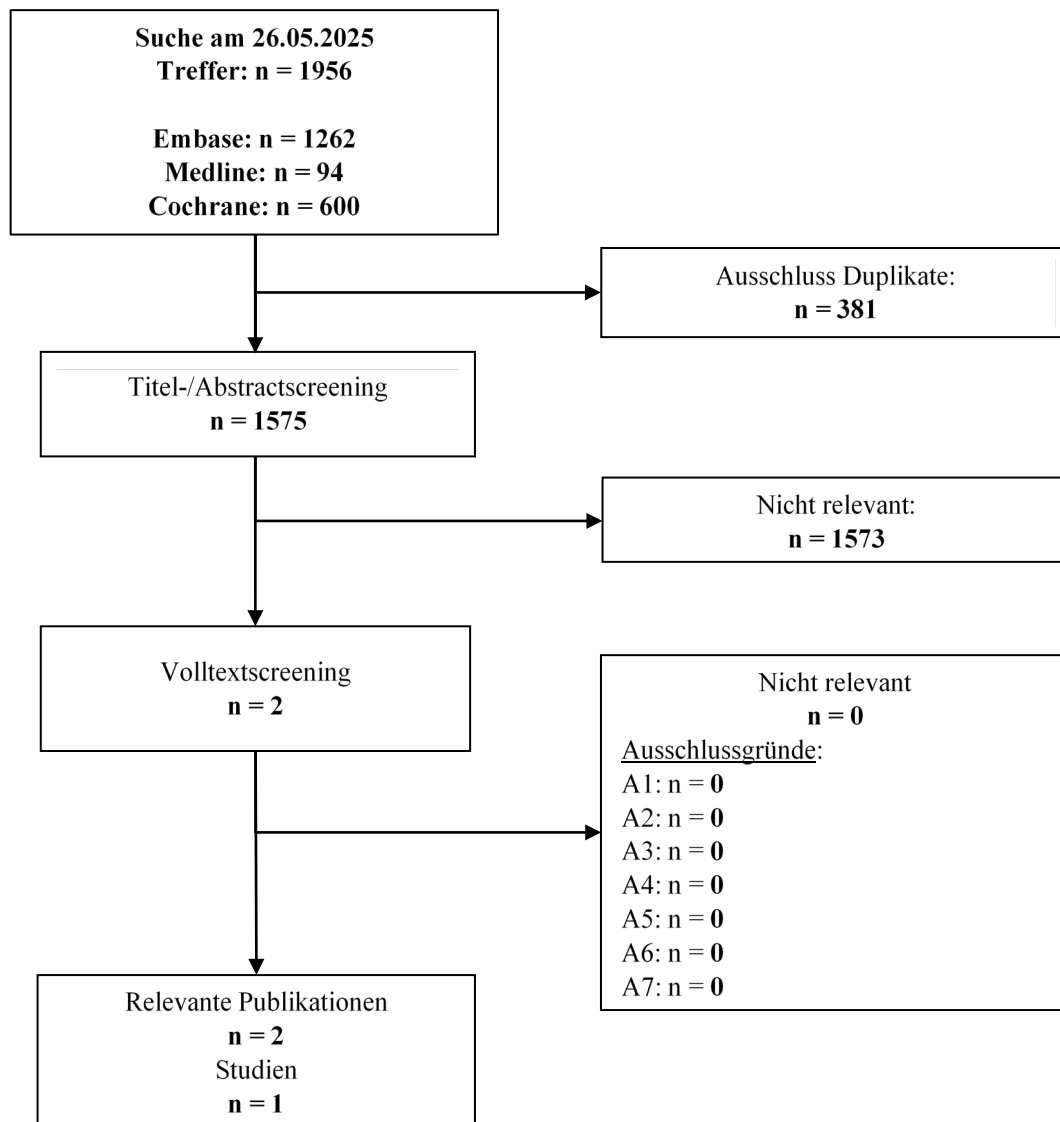


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den indirekten Vergleich

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zVT für den indirekten Vergleich wurde am 27.05.2025 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 1.956 Treffer, die nach Ausschluss der Duplikate zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden. Dabei wurden 1.573 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 2 Treffer wurden im Volltext gesichtet und für den indirekten Vergleich eingeschlossen. Beide eingeschlossenen Publikationen sind der KEYNOTE 671-Studie zuzuordnen:

- Spicer J.D, Garassino M.C, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab Compared with Neoadjuvant Chemotherapy Alone in Patients with Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer (KEYNOTE-671): a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial, The Lancet. 2024;404(10459) (pp 1240-1252)
- Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S.-H, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, New England Journal of Medicine. 2023;389(6) (pp 491-503)

4.3.2.1.1.3 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-22: 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)
AEGEAN	ClinicalTrials.gov (31) EU-CTR (32)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich: die AEGEAN-Studie.

Für die AEGEAN-Studie wurden über das Suchportal der EMA sowie über die Datenbank AMIce keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert.

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 671	ClinicalTrials.gov (NCT 03425643) (33) EU-CTR (34)	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit der zVT für den indirekten Vergleich: die KEYNOTE 671-Studie.

Für die KEYNOTE 671-Studie wurden über das Suchportal der EMA sowie über die Datenbank AMIce keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
KEYNOTE 671	Vorgangsnummer: 2024-05-01-D-1059			
	Modul 4 (2) IQWiG Nutzenbewertung (11) Addendum zur Nutzenbewertung (35) 2. Addendum zur Nutzenbewertung (36) Tragende Gründe zum Beschluss (17) Beschlusstext (37)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für die KEYNOTE 671-Studie wurden insgesamt 10 Verfahren auf der Internetseite des G-BA identifiziert (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1118, 2024-10-01-D-1112, 2024-05-01-D-1059, 2024-05-01-D-1058, 2023-05-01-D-935, 2023-04-01-D-923, 2023-04-01-D-921, 2022-08-15-D-855, 2019-04-01-D-448 und 2019-04-01-D-447). In den Dokumenten zu Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1059 werden bewertungsrelevante Daten der KEYNOTE 671-Studie berichtet. In den Dokumenten zu den übrigen Vorgangsnummern wird die Studie hingegen lediglich in Anhang-4-D des jeweiligen Moduls 4 als ausgeschlossen gelistet. Diese Dokumente bieten entsprechend keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Informationen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie AEGEAN.

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

Die Information in Tabelle 4-24 hat den Stand vom 27. Mai 2025.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche 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 4-25: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGEAN	ja	ja	nein	ja (12)	ja (31, 32)	ja (7, 38)
RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
KEYNOTE 671	nein	nein	ja	nein	ja (33, 34)	ja (39, 40)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ein- fach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AEGEAN	Randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC (Stadium IIA bis IIIB (N2) ^a)	<i>Globale Kohorte</i> <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gefolgt von adjuvante Therapie mit Durvalumab nach Operation (Durvalumab + CTx) (n=400) <u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie gefolgt von adjuvante Therapie mit Placebo nach Operation (Placebo + CTx) (n=402) mITT-Population^b Durvalumab + CTx	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung. Behandlung: Neoadjuvante Behandlungsphase (bis zu 12 Wochen / 4 Zyklen) mit anschließender Operation Adjuvante Behandlungsphase (bis zu 48 Wochen / 12 Zyklen) Tumorbewertung: Alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zu Woche 48, danach alle 24 Wochen (± 2 Wochen) bis Woche 192, danach alle 48 Wochen (± 2 Wochen), bis ein lokales oder entferntes Rezidiv bestimmt wird, die Einwilligung	183 Zentren in 28 Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Costa Rica, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Peru, Philippinen, Polen, Republik Korea, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA und Vietnam Zeitraum Einschluss der ersten Patientin/des ersten Patienten: 06.12.2018; Einschluss der letzten Patientin/des letzten Patienten: 18.03.2022; laufende Studie	Primäre Endpunkte: EFS, pCR Sekundäre und weitere Endpunkte: DFS, OS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS, PGIS, UE

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

			(n=366) Placebo + CTx (n=374) mITT-Population (Cisplatin- Population)^b Durvalumab + CTx (n=100) Placebo + CTx <i>China-Kohorte</i> N.A ^c	entzogen wird oder der Tod eintritt. <u>Datenschnitte:</u> 14.01.2022 (pCR Interimsanalyse) 10.11.2022 (EFS Interimsanalyse 1) 10.05.2024 (EFS Interimsanalyse 2)		
KEYNOTE 671	Randomisiert, Placebo- kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (T3-4N2) ^a	<u>Studienpopulation gesamt</u> (N ^d = 797): <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab + platinbasierte Kombinationschemo- therapie ^e gefolgt von adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nach Operation (N ^d = 397) (Pembrolizumab + CTx) <u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Placebo + platinbasierte Kombinationschemo- therapie ^f gefolgt von	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität ^g Neoadjuvante Behandlungsphase (12 Wochen / 4 Zyklen) mit anschließender Operation Adjuvante Behandlungsphase (39 Wochen / 13 Zyklen) Nachbeobachtung: ^g	164 Studienzentren in 25 Ländern: Argentinien (7) Australien (1) Belgien (6) Brasilien (10) China (15) Deutschland (14) Estland (1) Frankreich (7) Irland (2) Italien (7) Japan (12) Kanada (5) Korea (3) Lettland (1) Litauen (2) Malaysia (2) Polen (5)	Primäre Endpunkte: Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Pathologische Komplettremission Gesundheits- bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) Nebenwirkungen Explorative Endpunkte: Krankheits- symptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen)

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

adjuvante Therapie mit Placebo nach Operation (N ^d = 400) (Placebo + CTx)	30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Datenschnitte:</u> Interimanalyse 1: 29. Juli 2022 Interimanalyse 2: 10. Juli 2023	Rumänien (9) Russland (5) Südafrika (3) Spanien (8) Taiwan (4) Ukraine (7) UK (5) USA (23) Studienperiode: 24. April 2018 – noch laufend	EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ 5D VAS)
a: Krankheitsstadien gemäß 8. Auflage der TNM-Klassifikation, die von der <i>International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Joint Committee of Cancer (AJCC)</i> erarbeitet und der <i>Union for International Cancer Control (UICC)</i> zur Verfügung gestellt wird b: Die mITT entspricht der zulassungskonformen Teilpopulation unter Ausschluss von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Die Cisplatin-Population besteht aus Patient:innen, für die vor Randomisierung eine cisplatinhaltige Kombinationschemotherapie durch den oder die Prüffärzt:in festgelegt wurde: Cisplatin + Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) c: Ergebnisse basierend auf der China-Kohorte sind zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers noch nicht verfügbar, da kein Datenschnitt stattgefunden hat. d: Anzahl der Patient:innen: ITT, Studienpopulation e: Platinbasierte Kombinationschemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) f: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Patientenwunsch; lokaler Progress, der eine Operation während der neoadjuvanten Phase ausschließt; durch Biopsie nachgewiesene Metastasen während der neoadjuvanten Phase; inoperable Erkrankung (festgestellt bei der Operation) und durch Biopsie nachgewiesene rezidivierende Erkrankung während der adjuvanten Phase; lokaler Progress oder durch Biopsie nachgewiesene metastasierte Erkrankung bei Patient:innen, die nicht operiert wurden, bestrahlt wurden und in die adjuvante Phase eingetreten sind; jeder Progress oder Rezidiv einer anderen Malignität oder jedes Auftreten einer neuen Malignität, welche aktive Behandlung erfordert; Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen; Patient:innen, die nicht operiert und nicht bestrahlt werden; Schwangerschaft; Noncompliance der Studienteilnehmer:innen; Abbruch der Therapie aufgrund ärztlicher Entscheidung; administrative Gründe g: Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Interventionsarm	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
AEGEAN	Neoadjuvante Phase 1.500 mg Durvalumab i.v. an Tag 1 alle drei Wochen (Q3W) für bis zu 4 Zyklen in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (CTx). Die Operation soll innerhalb von 40 Tagen nach der letzten Dosis stattfinden. Adjuvante Phase^a 1.500 mg Durvalumab i.v. an Tag 1 alle vier Wochen (Q4W) für bis zu 12 Zyklen. Die platinbasierten Chemotherapien als Kombination zu Durvalumab in der neoadjuvanten Phase sind je nach Histologie: • <u>Plattenepithelkarzinom</u>: Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin – AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m² i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen. • <u>Plattenepithelkarzinom</u>: Cisplatin + Gemcitabin: Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen und Gemcitabin 1.250 mg/m² i.v. an Tag 1 und Tag 8 Q3W für 4 Zyklen. • <u>Nicht-Plattenepithelkarzinom</u>: Pemetrexed + Cisplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen. • <u>Nicht-Plattenepithelkarzinom</u>: Pemetrexed + Carboplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Carboplatin AUC 5 als i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen. Bei relevanten Komorbiditäten oder Unverträglichkeit können die Patient:innen zu jedem Zeitpunkt der Studie von Cisplatin auf Carboplatin (AUC 5) umgestellt werden (sofern die	Neoadjuvante Phase Placebo i.v. an Tag 1 Q3W für bis zu 4 Zyklen in Kombination mit CTx. Die Operation soll innerhalb von 40 Tagen nach der letzten Dosis stattfinden. Adjuvante Phase^a Placebo i.v. an Tag 1 Q4W für bis zu 12 Zyklen. Die platinbasierten Chemotherapien als Kombination zu Placebo in der neoadjuvanten Phase sind je nach Histologie: • <u>Plattenepithelkarzinom</u>: Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin – AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m² i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen. • <u>Plattenepithelkarzinom</u>: Cisplatin + Gemcitabin: Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen und Gemcitabin 1.250 mg/m² i.v. an Tag 1 und Tag 8 Q3W für 4 Zyklen. • <u>Nicht-Plattenepithelkarzinom</u>: Pemetrexed + Cisplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen. • <u>Nicht-Plattenepithelkarzinom</u>: Pemetrexed + Carboplatin: Pemetrexed 500 mg/m²	Bei der Therapie mit Durvalumab/Placebo waren Dosisverschiebungen erlaubt; Dosisreduktionen waren jedoch nicht erlaubt. Nicht erlaubte Begleitmedikamente: • Andere Krebsmedikamente als die in dieser Studie untersuchten • Andere als die in dieser Studie untersuchten monoklonalen Antikörper gegen CTLA-4, PD-1 oder PD-L1 • Gleichzeitige Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung mit Ausnahme der in dieser Studie untersuchten Therapien • Attenuierte Lebendimpfstoffe • Immunsuppressive Medikamente, einschließlich, aber nicht beschränkt auf systemische Kortikosteroide in Dosen von mehr als 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent, Methotrexat,

	Voraussetzungen für die Umstellung der Therapie erfüllt sind).	und Carboplatin AUC 5 als i.v. an Tag 1 Q3W für 4 Zyklen. Bei relevanten Komorbiditäten oder Unverträglichkeit können die Patient:innen zu jedem Zeitpunkt der Studie von Cisplatin auf Carboplatin (AUC 5) umgestellt werden (sofern die Voraussetzungen für die Umstellung der Therapie erfüllt sind).	Azathioprin und Tumor-nekrosefaktor α -Blocker - EGFR-Tyrosinkinase-inhibitoren - Pflanzliche und natürliche Heilmittel, die immunmodulatorische Wirkungen haben können
KEYNOTE 671	Neoadjuvante Therapie: 4 Zyklen (je 3 Wochen) - Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 - Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 - Gemcitabin 1.000 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 und Tag 8 ODER Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 Operation^b Adjuvante Therapie: 13 Zyklen (je 3 Wochen) - Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 (Start 4-12 Wochen nach Operation)	Neoadjuvante Therapie: 4 Zyklen (je 3 Wochen) - Placebo i.v. an Tag 1 - Cisplatin 75 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 - Gemcitabin 1.000 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 und Tag 8 ODER Pemetrexed 500 mg/m² KOF i.v. an Tag 1 Operation^b Adjuvante Therapie: 13 Zyklen (je 3 Wochen) - Placebo i.v. an Tag 1 (Start 4-12 Wochen nach Operation)	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase: - Medikamente oder Impfungen, die in den Ausschlusskriterien ausdrücklich verboten sind, sind während der laufenden Studie nicht erlaubt - Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien - Immuntherapien, Chemotherapien oder Strahlentherapien, die nicht in diesem Protokoll spezifiziert wurden - Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab - Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme - Systemische Glukokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmana

			gement angewendet werden • Bei Patient:innen, die eine Strahlentherapie erhalten, ist eine prophylaktische Behandlung mit Wachstumsfaktoren wie Erythropoietin oder Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor während der Bestrahlung nicht erlaubt
a: Die adjuvante Therapie musste spätestens 10 Wochen nach der Operation begonnen werden. Bei Patient:innen, die eine postoperative Strahlentherapie erhielten, musste diese spätestens 8 Wochen nach der Operation begonnen werden und die darauffolgende adjuvante Therapie spätestens 3 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie. b: Die Operation sollte 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlungsphase erfolgen. Patient:innen, welche weniger als 4 neoadjuvante Zyklen erhielten, durften in der Studie verbleiben und sollten ebenfalls innerhalb von 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation operiert werden und anschließend in die adjuvante Behandlungsphase übergehen. Falls erforderlich, sollten Patient:innen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten und anschließend in die adjuvante Behandlungsphase übergehen. Patient:innen, welche nicht wie ursprünglich geplant operiert wurden (ausgenommen Patient:innen mit Krankheitsprogression oder Rezidiv entsprechend EFS-Operationalisierung), sollten eine Strahlentherapie erhalten und anschließend in die adjuvante Behandlungsphase übergehen Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der mITT-Population (Cisplatin Population) der AEGEAN-Studie und ITT-Population der KEYNOTE 671-Studie – RCT für indirekte Vergleiche

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
Demografische Charakteristika				
Geschlecht, n (%)				
Männlich	70 (70,0)	70 (72,9)	279 (70,3)	284 (71,0)
Weiblich	30 (30,0)	26 (27,1)	118 (29,7)	116 (29,0)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	62,6 (7,4)	62,0 (8,2)	62,7 (8,5)	63,6 (8,1)
Median (Q1; Q3)	64,0 (k.A.; k.A.)	62,5 (k.A.; k.A.)	63,0 (58,0; 69,0)	64,0 (58,0; 70,0)
Altersgruppen (Jahre), n (%)				
< 65	56 (56,0)	53 (55,2)	221 (55,7)	214 (53,5)
≥ 65	44 (44,0)	43 (44,8)	176 (44,3)	186 (46,5)
Altersgruppen (Jahre), n (%)				
< 65	56 (56,0)	53 (55,2)	221 (55,7)	214 (53,5)
65 - 74	41 (41,0)	40 (41,7)	153 (38,5)	152 (38,0)
75 - 84	3 (3,0)	3 (3,1)	23 (5,8)	34 (8,5)
Abstammung, n (%)				
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Asiatisch	32 (32,0)	41 (42,7)	124 (31,2)	125 (31,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (2,0)	0	6 (1,5)	10 (2,5)

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

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
Mehrere	k.A.	k.A.	3 (0,8)	10 (2,5)
Weiß	62 (62,0)	50 (52,1)	250 (63,0)	239 (59,8)
Andere	2 (2,0)	4 (4,2)	k.A.	k.A.
Fehlend	0	0	13 (3,3)	16 (4,0)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch oder Latino	17 (17,0)	19 (19,8)	36 (9,1)	34 (8,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	83 (83,0)	77 (80,2)	329 (82,9)	333 (83,3)
Nicht berichtet	0	0	18 (4,5)	25 (6,3)
Unbekannt	0	0	14 (3,5)	8 (2,0)
Region^b, n (%)				
EU	38 (38,0)	36 (37,5)	136 (34,3)	131 (32,8)
Nicht-EU	62 (62,0)	60 (62,5)	261 (65,7)	269 (67,3)
Krankheitscharakteristika				
Tumorstadium^c, n (%)				
II	26 (26,0)	25 (26,0)	118 (29,7)	121 (30,3)
III	74 (74,0)	71 (74,0)	279 (70,3)	279 (69,8)
PD-L1-Expressionsstatus, n (%)				
TPS $\geq$ 50%	27 (27,0)	18 (18,8)	132 (33,2)	134 (33,5)
TPS<50%	73 (73,0)	78 (81,2)	265 (66,8)	266 (66,5)
TPS $\geq$ 1%	71 (71,0)	62 (64,6)	259 (65,2)	249 (62,3)

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

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
TPS<1%	29 (29,0)	34 (35,4)	138 (34,8)	151 (37,8)
TPS=1-49%	44 (44,0)	44 (45,8)	127 (32,0)	115 (28,8)
Raucherstatus, n (%)				
Nie-Raucher	16 (16,0)	15 (15,6)	54 (13,6)	47 (11,8)
Ehemalig	50 (50,0)	56 (58,3)	247 (62,2)	250 (62,5)
Aktiv	34 (34,0)	25 (26,0)	96 (24,2)	103 (25,8)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)				
0	74 (74,0)	72 (75,0)	253 (63,7)	246 (61,5)
1	26 (26,0)	24 (25,0)	144 (36,3)	154 (38,5)
Histologie, n (%)				
Plattenepithel	46 (46,0)	44 (45,8)	171 (43,1)	173 (43,3)
Nicht-Plattenepithel	54 (54,0)	50 (52,1)	226 (56,9)	227 (56,8)
Andere	0	2 (2,1)	k.A.	k.A.
EGFR-Mutationsstatus, n (%)				
Positiv	0	0	14 (3,5)	19 (4,8)
Negativ	92 (92,0)	88 (91,7)	111 (28,0)	124 (31,0)
Unbekannt/Fehlend	8 (8,0)	8 (8,3)	272 (68,5)	257 (64,3)
ALK-Translokationsstatus, n (%)				
Positiv	0	0	12 (3,0)	9 (2,3)
Negativ	81 (81,0)	75 (78,1)	104 (26,2)	132 (33,0)

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

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
Unbekannt/Fehlend	19 (19,0)	21 (21,9)	281 (70,8)	259 (64,8)
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 a: Platinbasierte Kombinationschemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) b: Summe von Patient:innen für die AEGEAN aus den Ländern der EU: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Polen, Spanien und Ungarn vs. Nicht-EU: restliche Länder. Die konkreten Patientenzahlen pro Land sind in Anhang 4-G zu finden. c: Via IXRS für die AEGEAN-Studie erhoben Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2)				

Tabelle 4-29: Operationsdetails zu den Studien AEGEAN und KEYNOTE 671 – RCT für indirekte Vergleiche

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
Patient:innen mit Operation	88 (88,0)	77 (80,2)	325 (81,9)	317 (79,3)
Patient:innen ohne Operation	12 (12,0)	19 (19,8)	71 (17,9)	82 (20,5)
Gründe für das Auslassen der Operation, n (%)				
Patient:innen Entscheidung	3 (3,0)	8 (8,3)	10 (2,5)	8 (2,0)
Untauglich für eine Operation	1 (1,0)	0	k.A.	k.A.
Entscheidung der Prüffärztin/des Prüfarztes	2 (2,0)	1 (1,0)	16 (4,0)	20 (5,0)
Operation außerhalb des Protokolls	0	2 (2,1)	k.A.	k.A.
Andere	1 (1,0)	0	k.A.	k.A.
Fehlend	0	1 (1,0)	k.A.	k.A.

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

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
UE	0	1 (1,0)	25 (6,3)	17 (4,3)
Progression (der Krankheit)	4 (4,0)	6 (6,3)	15 (3,8)	26 (6,5)
klinische Progression	k.A.	k.A.	1 (0,3)	1 (0,3)
Tod	1 (1,0)	0	k.A.	k.A.
lokale Progression, die eine Operation verhindert	k.A.	k.A.	0	6 (1,5)
Neue Krebstherapie (außerhalb der Studie)	k.A.	k.A.	0	1 (0,3)
Patientenverweigerung	k.A.	k.A.	4 (1,0)	3 (0,8)
Art der Operation, n (%)				
Lobektomie	70 (70,0)	58 (60,4)	256 (78,8)	238 (75,1)
Manschettenresektion	2 (2,0)	3 (3,1)	k.A.	k.A.
Bilobektomie	3 (3,0)	6 (6,3)	26 (8,0)	26 (8,2)
Pneumektomie	9 (9,0)	5 (5,2)	37 (11,4)	39 (12,3)
Bronchiale Manschettenresektion	1 (1,0)	0	k.A.	k.A.
Keilresektion	1 (1,0)	0	1 (0,3)	0
Andere	2 (2,0)	5 (5,2)	k.A.	k.A.
Thorakotomie	k.A.	k.A.	4 (1,2)	13 (4,1)
Segmentresektion der Lunge	k.A.	k.A.	1 (0,3)	0
Lymphknotendisektion	k.A.	k.A.	0	1 (0,3)
Resektionsergebnis der Operation, n (%)				
R0	80 (80,0)	65 (67,7)	299 (75,3)	267 (66,8)

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

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
R1	2 (2,0)	6 (6,3)	17 (4,3)	31 (7,8)
R2	3 (3,0)	4 (4,2)	4 (1,0)	4 (1,0)
Fehlend	3 (3,0)	2 (2,1)	k.A.	k.A.
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 29. Juli 2022 a: Platinbasierte Kombinationschemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 41)				

Tabelle 4-30: Beobachtungs- und Behandlungsdauern der mITT-Population (Cisplatin Population) der AEGEAN-Studie und der ITT-Population der KEYNOTE 671-Studie – RCT für indirekte Vergleiche

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben (Monate)				
n	100	96	k.A.	k.A.
Median	32,36	32,61	30,6	27,9
Min; Max	2,1; 61,2	0,9; 61,3	k.A., k.A.	k.A., k.A.
Beobachtungsdauer für mEFS (Monate)				
n	100	96	k.A.	k.A.
Median	25,41	12,80	22,8	15,6
Min; Max	2,1; 58,1	0,0; 58,5	k.A., k.A.	k.A., k.A.

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

Merkmal	AEGEAN		KEYNOTE 671	
	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)	Pembrolizumab + CTx ^a (N=397)	Placebo + CTx ^a (N=400)
Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse^b (Monate)				
n	100	95	k.A.	k.A.
Median	16,69	13,80	13,3	12,1
Min; Max	2,1; 22,6	0,9; 22,4	k.A., k.A.	k.A., k.A.
Beobachtungsdauer für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^c (Monate)				
n	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median	k.A.	k.A.	15,3	14,0
Min; Max	k.A., k.A.	k.A., k.A.	k.A., k.A.	k.A., k.A.
Behandlungsdauer (AEGEAN: Wochen; KEYNOTE 671: Monate)				
n	100	95	k.A.	k.A.
Median	57,43	32,43	12,3	11,1
Min; Max	6,0; 75,1	3,0; 66,1	k.A., k.A.	k.A., k.A.
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 a: Platinbasierte Kombinationschemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie) b: AEGEAN: Erhebung von 1. Dosis bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation für jegliche Art von UE KEYNOTE 671: Erhebung beinhaltet 30 Tage als Nachbeobachtung für UE gesamt c: Erhebung beinhaltet 90 Tage als Nachbeobachtung für schwerwiegende UE Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2)				

AEGEAN-Studie

Studiendesign

Die AEGEAN-Studie ist eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Durvalumab in der adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlung bei Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit resezierbarem NSCLC im Stadium IIA bis IIIB (N2). Es wurden neu diagnostizierte und zuvor unbehandelte Patient:innen mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem NSCLC eingeschlossen. Weiter mussten sie einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E dokumentiert.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis von 1:1 den zwei Behandlungsarmen zugeteilt. Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium II vs. Stadium III) und PD-L1-Expressionsstatus ($<1\%$ vs. $\geq 1\%$).

Im Durvalumab-Arm erhielten die Patient:innen in der neoadjuvanten Phase alle drei Wochen [Q3W] für bis zu 4 Zyklen 1.500 mg Durvalumab i.v. in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie. Danach folgten die Operation innerhalb von 40 Tagen nach der letzten Dosis und daran anschließend die adjuvante Phase. In dieser erhielten die Patient:innen alle vier Wochen [Q4W] für bis zu 12 Zyklen 1.500 mg Durvalumab i.v. (). Im Placebo-Arm erhielten die Patient:innen in der neoadjuvanten Phase für bis zu 4 Zyklen Placebo i.v. (Q4W) in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie. Danach folgten die Operation innerhalb von 40 Tagen nach der letzten Dosis und anschließend die adjuvante Phase. In dieser erhielten die Patient:innen bis zu 12 Zyklen Placebo i.v. (Q4W). Die jeweiligen platinbasierten Chemotherapien in der neoadjuvanten Phase sind je nach Histologie aufgeteilt:

- Plattenepitheliale Histologie: Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin –*Area under the Curve* (AUC) 6 und Paclitaxel 200 mg/m² i.v. (Q3W) für 4 Zyklen.
- Plattenepitheliale Histologie: Cisplatin + Gemcitabin: Cisplatin 75 mg/m² i.v. (Q3W) für 4 Zyklen und Gemcitabin 1.250 mg/m² i.v. (Q3W) an Tag 1 und Tag 8 jedes 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen.
- Nicht-plattenepitheliale Histologie: Pemetrexed + Cisplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² i.v. (Q3W) für 4 Zyklen.
- Nicht-plattenepitheliale Histologie: Pemetrexed + Carboplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Carboplatin AUC 5 als i.v. (Q3W) für 4 Zyklen.

Die initiale Festlegung des Chemotherapie-Regimes erfolgte vor Randomisierung. Dabei galt, dass bei ungünstiger Verträglichkeit die Patient:innen zu jedem Zeitpunkt der Studie von Cisplatin auf Carboplatin umgestellt werden konnten.

Die im Dossier vorliegende Analysen basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt für die EFS Interimsanalyse 2 vom 10. Mai 2024.

Die primären Endpunkte der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit der Studienarme hinsichtlich des EFS und des vollständigen pathologischen Ansprechens (*Pathological Complete Response*, pCR). Sekundäre sowie weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben (*Disease-Free Survival*, DFS), größeres pathologisches Ansprechen (mPR), patientenberichtete Endpunkte und Sicherheit.

Die AEGEAN-Studie wurde an 183 Zentren in 28 Ländern durchgeführt. Der erste Patient oder die erste Patientin wurde am 06. Dezember 2018 eingeschlossen, der letzte Patient oder die letzte Patientin wurde am 18. März 2022 eingeschlossen. Die Studie ist noch laufend.

Insgesamt wurden 802 Patient:innen in die zwei Studienarme randomisiert. 400 Patient:innen wurden in den Durvalumab-Arm und 402 Patient:innen in den Placebo-Arm randomisiert. Aufgrund der Zulassungsbeschränkung auf Patient:innen ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokationen sind zunächst noch 366 Patient:innen im Durvalumab-Arm bzw. 374 Patient:innen im Placebo-Arm aus der AEGEAN-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant (entspricht der mITT-Population der Studie). Für den indirekten Vergleich war zusätzlich ein weiterer Zuschnitt der Population erforderlich, da in der KEYNOTE 671-Studie die Chemotherapie-Kombinationen ausschließlich Cisplatin beinhalten (Cisplatin+Gemcitabin oder Cisplatin+Pemetrexed), sodass im Folgenden nur noch die Cisplatin-Population der mITT aus der AEGEAN beschrieben wird.

Insgesamt wurden 196 Patient:innen in die Studie randomisiert, die dem Indikationswortlaut entsprechend keine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufwiesen und für welche Cisplatin ausgewählt wurde: Hiervon wurden 100 Patient:innen in den Durvalumab-Arm und 96 Patient:innen in den Placebo-Arm randomisiert.

Im Durvalumab-Arm erhielten alle Patient:innen mindestens eine Behandlung in der neoadjuvanten Phase und im Kontrollarm erhielten 95 Patient:innen (99,0%) mindestens eine Behandlung.

Für die AEGEAN-Studie wurde eine China-Kohorte geplant. Sie soll in etwa 20% der primären Analysepopulation entsprechen. Für die China-Kohorte lagen kein separates CSP und SAP vor. Ergebnisse für die China-Kohorte liegen derzeit noch nicht vor, entsprechend wird die China-Kohorte im Folgenden nicht berücksichtigt.

Studienpopulation

Hinsichtlich der demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Abstammung, Region, Ethnie und Raucherstatus waren die Studienarme vergleichbar. Das mittlere Alter im Durvalumab-Arm lag bei 62,6 Jahren bzw. 62,0 Jahren im Vergleichsarm. In beiden Armen war die überwiegende Mehrheit der Patient:innen männlich: im Durvalumab-Arm 70,0% der Patient:innen und im Vergleichsarm 72,9% der Patient:innen. Zudem waren etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen weißer Abstammung (Durvalumab-Arm: 62,0% und Placebo-

Arm: 52,1%) und der Großteil aller Patient:innen nicht hispanisch oder Latino (Durvalumab-Arm: 83,0% und Placebo-Arm: 80,2%). Bezüglich des Raucherstatus handelte es sich bei einem Großteil der Patient:innen um ehemalige oder aktive Raucher:innen (Durvalumab-Arm: 84,0% und Placebo-Arm: 84,3%).

Auch die Krankheitscharakteristika ECOG-PS, Typ der Histologie, PD-L1-Expressionsstatus und Krankheitsstadium waren zwischen den Studienarmen vergleichbar. Im Durvalumab-Arm wiesen 74,0% der Patient:innen zu *Baseline* einen ECOG-PS von 0 auf, im Placebo-Arm waren es 75,0%. Beim Typ der Histologie waren Plattenepithelkarzinome im Durvalumab-Arm mit 46,0% und im Placebo-Arm mit 45,8% repräsentiert. Einen nicht-plattenepithelialen Tumor wiesen im Durvalumab-Arm 54,0% und im Placebo-Arm 52,1% auf. Das Krankheitsstadium III war bei Beginn der Studie am häufigsten vertreten (Durvalumab-Arm 74,0% und Placebo-Arm 74,0%); gleiches galt für Patient:innen mit TPS $\geq 1\%$ (Durvalumab-Arm 71,0% und Placebo-Arm 64,6%).

Weitere Patientencharakteristika sowie Operationsdetails der hier vorliegenden Population aus der AEGEAN-Studie finden sich in Tabelle 4-28 bzw. Tabelle 4-29. Eine Darstellung der umfassenden Patientendisposition zum vorliegenden Datenschnitt ist zusätzlich in Anhang 4-G hinterlegt.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauern

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für den Datenschnitt am 10. Mai 2024 im Durvalumab-Arm 32,36 Monate und im Kontrollarm betrug sie 32,61 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für das mEFS betrug im Durvalumab-Arm 25,41 Monate und für den Kontrollarm betrug sie 12,80 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse betrug im Durvalumab-Arm 16,69 Monate und im Kontrollarm 13,80 Monate. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Durvalumab-Arm 57,43 Wochen und für den Kontrollarm betrug sie 32,43 Wochen.

KEYNOTE 671-Studie

Für die Beschreibung des Designs der KEYNOTE 671-Studie wurden die Angaben aus Modul 4 des Nutzendossiers von Pembrolizumab übernommen (2).

Studiendesign

Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Die Patient:innen waren >18 Jahre alt und mussten einen ECOG-PS von 0 oder 1 innerhalb 10 Tage vor der Randomisierung aufweisen. Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E dokumentiert.

Die Patient:innen wurden im Verhältnis 1:1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- **Pembrolizumab + CTx:** Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen (neoadjuvante Phase) gefolgt von einer Operation und nachfolgend Pembrolizumab über 13 Zyklen zu je drei Wochen (adjuvante Phase).
- **Placebo + CTx:** Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen (neoadjuvante Phase) gefolgt von einer Operation und nachfolgend Placebo über 13 Zyklen zu je drei Wochen (adjuvante Phase).

Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Expressionsstatus (TPS <50% vs. TPS ≥50%), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien).

Im Pembrolizumab-Arm erhielten die Patient:innen in der neoadjuvanten Phase für bis zu 4 Zyklen 200 mg Pembrolizumab i.v. (Q3W) in Kombination mit Chemotherapie (bei plattenepithelialer Histologie bzw. nicht-plattenepithelialer Histologie: Cisplatin 75 mg/m² i.v. in Kombination mit Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. bzw. Pemetrexed 500 mg/m² i.v.). Danach folgte die Resektion innerhalb von 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlungsphase und anschließend folgte die adjuvante Phase. In dieser erhielten die Patient:innen bis zu 13 Zyklen 200 mg Pembrolizumab i.v. (Q3W). Im Kontrollarm erhielten die Patient:innen in der neoadjuvanten Phase für bis zu 4 Zyklen Placebo i.v. (Q3W) in Kombination mit Chemotherapie (bei plattenepithelialer Histologie bzw. nicht-plattenepithelialer Histologie: Cisplatin 75 mg/m² i.v. in Kombination mit Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. bzw. Pemetrexed 500 mg/m² i.v.). Danach folgte die Resektion und/oder Strahlentherapie innerhalb von 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlungsphase und anschließend folgte die adjuvante Phase. In dieser erhielten die Patient:innen bis zu 13 Zyklen Placebo i.v. (Q3W).

Die im Dossier vorliegenden Analysen basieren auf dem präspezifizierten Datenschnitt für die EFS Interimsanalyse zum 10. Juli 2023.

Die primären Endpunkte der Studie war das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren die pathologische Komplettremission, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Unter den explorativen Endpunkten wurde die Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand betrachtet.

Die KEYNOTE 671 wurden an 164 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Die erste Visite des ersten Patienten oder der ersten Patientin erfolgte am 24. April 2018. Die Studie ist noch laufend.

Insgesamt wurden 797 primär resezierbare Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko in die Studie KEYNOTE 671 eingeschlossen. Die Auswahlkriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2). In den Pembrolizumab-Arm wurden 397 Patient:innen randomisiert, von denen 396 Patient:innen mindestens eine

Dosis der Studienmedikation erhielten. 191 Patient:innen (48,2%) haben die Studienmedikation abgeschlossen und 205 Patient:innen (51,8%) haben die Studienmedikation abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Therapie waren unerwünschte Ereignisse aufgrund der Studienmedikation (86 Patient:innen, 21,7%) oder Krankheitsprogression (62 Patient:innen, 15,7%).

In den Kontrollarm wurden 400 Patient:innen randomisiert, von denen 399 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. 174 Patient:innen (43,6%) haben die Studienmedikation abgeschlossen und 225 Patient:innen (56,4%) haben die Studienmedikation abgebrochen. Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war Krankheitsprogression (106 Patient:innen, 26,6%).

Für den indirekten Vergleich wird für die KEYNOTE 671-Studie die ITT-Population herangezogen.

Studienpopulation

Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen sind die beiden Studienarme vergleichbar (männlich: 70,3% im Interventionsarm und 71,0% im Kontrollarm; weiblich: 29,7% im Interventionsarm und 29,0% im Kontrollarm). Das mittlere Alter der Patient:innen war 62,7 Jahre im Interventionsarm und 63,6 Jahre im Kontrollarm. Der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe betrug 63,0% im Interventionsarm und 59,8% im Kontrollarm. In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Studienarmen ebenfalls vergleichbar (Europäische Union [EU]: 34,3% im Interventionsarm und 32,8% im Kontrollarm; Nicht-EU: 65,7% im Interventionsarm und 67,3% im Kontrollarm). Bezüglich des Tumorstadiums zu Studienbeginn sind die beiden Studienarme vergleichbar (Stadium II: 29,7% im Interventionsarm und 30,3% im Kontrollarm; Stadium III: 70,3% im Interventionsarm und 69,8% im Kontrollarm). Dies gilt ebenfalls für den PD-L1-Expressionsstatus (TPS <1%: 34,8% im Interventionsarm und 37,8% im Kontrollarm; TPS 1-49%: 32,0% im Interventionsarm und 28,8% im Kontrollarm; TPS ≥50%: 33,2% im Interventionsarm und 33,5% im Kontrollarm). Auch beim ECOG-Leistungsstatus zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Studienarmen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 63,7% im Interventionsarm und 61,5% im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 36,3% im Interventionsarm und 38,5% im Kontrollarm). Auch bei der Histologie sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen erkennbar (Plattenepithel: 43,1% im Interventionsarm und 43,3% im Kontrollarm; Nicht-Plattenepithel: 56,9% im Interventionsarm und 56,8% im Kontrollarm).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patient:innen (siehe Tabelle 4-28). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Studienarme kann daher ausgeschlossen werden.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauern

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für den Datenschnitt am 10. Juli 2024 im Pembrolizumab-Arm 30,6 Monate und im Kontrollarm betrug sie

27,9 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für das EFS betrug im Pembrolizumab-Arm 22,8 Monate und für den Kontrollarm betrug sie 15,6 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse gesamt betrug im Pembrolizumab-Arm 13,3 Monate und im Kontrollarm 12,1 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug im Pembrolizumab-Arm 15,3 Monate bzw. 14,0 Monate im Placebo-Arm. Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,3 Monate im Pembrolizumab-Arm und 11,1 Monate im Placebo-Arm.

Eignung der AEGEAN- und der KEYNOTE 671-Studie für den adjustierten indirekten Vergleich

Studiendesign

Die AEGEAN- und die KEYNOTE 671-Studie weisen ein vergleichbares Studiendesign auf: RCT, doppelblind, placebo-kontrollierte, multizentrisch, Phase-III, international. Beide Studien wurden in einem vergleichbaren Zeitraum durchgeführt. Start der AEGEAN-Studie war im Dezember 2018, die KEYNOTE 671-Studie startete ab April 2018.

Tabelle 4-31: Wichtigste Ein- bzw. Ausschlusskriterien der AEGEAN- und der KEYNOTE 671-Studie

AEGEAN	KEYNOTE 671
Einschlusskriterien	
Alter ≥ 18 Jahre	Alter ≥ 18 Jahre
Neu diagnostizierte und zuvor unbehandelte Patient:innen mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem NSCLC. Die Patient:innen sollten eine resezierbare Erkrankung (Stadium IIA bis Stadium IIIB [N2]) haben (gemäß Version 8 des IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016) und zum Zeitpunkt des Screenings Kandidat:innen für eine Lobektomie, Sleeve-Resektion oder Bilobektomie sein. • Zum Zeitpunkt des Screenings muss eine vollständige chirurgische Resektion des primären NSCLC als erreichbar angesehen werden, wie durch eine multidisziplinäre Bewertung festgestellt wurde, die einen Thoraxchirurgen oder eine Thoraxchirurgin einschließen sollte, der oder die Lungenkrebsoperationen als maßgeblichen Teil seiner oder ihrer Tätigkeit durchführt. - T4-Tumore sind nur zulässig, wenn sie allein aufgrund ihrer Größe (mehr als 7 cm) als T4-Tumor definiert wurden. Jeder andere Grund für T4 (z. B. Anhaftung an eine der folgenden	An einem zuvor unbehandelten und pathologisch bestätigten resektablen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs im Stadium II, IIIA oder IIIB (N2) litten. Bei Lymphknotenbefall war eine pathologische Bestätigung erforderlich, während bei T3 (Rippenzerstörung) lediglich eine radiologische Dokumentation erforderlich war. Bei Patient:innen mit T2b- und T4-Tumoren konnte ein Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Scan als Surrogat für das pathologische Staging der N1-Lymphknoten verwendet werden. Auch bei pathologisch bestätigten T3N1-Tumoren und T4N0-1-Tumoren war eine Biopsiebestätigung der N2-Erkrankung nicht erforderlich, da die Kenntnis des N2-Status das Stadium nicht verändern würde.

AEGEAN	KEYNOTE 671
Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Luftröhre, Nervus laryngeus recurrens, Speiseröhre, Wirbelkörper, Carina) wird als nicht geeignet betrachtet. • Der Nodalstatus sollte mittels Ganzkörper-¹⁸F-fluoro-deoxyglucose Positronenemissionstomographie (FDG-PET) und kontrastverstärkter CT untersucht werden. Wenn der PET/CT-Scan im Mediastinum positiv war oder wenn der Scan negativ war, aber ein zentraler Tumor von T>3 cm oder klinisch N1 vorlag, wird empfohlen, den Nodalstatus durch Biopsie mittels endobronchialen Ultraschall, Mediastinoskopie oder Thorakoskopie nachzuweisen. • Obligatorische MRT des Gehirns (bevorzugt) mit intravenösem Kontrastmittel oder CT des Gehirns mit intravenösem Kontrastmittel zum Zeitpunkt des Staging.	
WHO/ECOG Status von 0 oder 1 bei der Einschreibung	Innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bis 1
Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktionen [...]	Angemessene Organfunktionen
Ausschlusskriterien	
Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [mit Ausnahme der Divertikulose], systemischer Lupus erythematoses, Sarkoidose-Syndrom oder Morbus Wegener [z. B. Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis oder Uveitis]). Ausnahmen von diesem Kriterium sind die folgenden: • Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie • Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom), die stabil auf Hormonersatz eingestellt sind • Jede chronische Hautkrankheit, die keine systemische Therapie erfordert • Patient:innen, die in den letzten 5 Jahren nicht aktiv erkrankt waren, können in die Studie aufgenommen werden, jedoch nur nach Absprache mit der/dem Studienärztin /Studienarzt bzw. mit dem/der Medizinwissenschaftler:in	Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hatte

AEGEAN	KEYNOTE 671
• Patient:innen mit Zöliakie, die nur durch Ernährung kontrolliert wird. Mit Version 4 des CSP erfolgte zudem ein Aufnahmestopp weiterer Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 2)	

Die Ein- und Ausschlusskriterien der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie sind hinreichend ähnlich, vor allem hinsichtlich der NSCLC-Diagnose (zuvor unbehandelten und bestätigten resektablen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs), des Krankheitsstadium (bei Stadium IIIA oder IIIB [N2]) und der Krankheitsschwere (ECOC-PS) (siehe auch Anhang 4-E).

In der AEGEAN-Studie wurden nach Krankheitsstadium (Stadium II vs. Stadium III) und PD-L1-Expressionsstatus ($<1\%$ vs. $\geq 1\%$) stratifiziert. Bei der KEYNOTE 671 wurde nach Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Expressionsstatus (TPS $<50\%$ vs. TPS $\geq 50\%$), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) stratifiziert.

Patientenpopulation

Für den indirekten Vergleich wird aus der AEGEAN-Studie die mITT-Population (Cisplatin-Population) und aus der KEYNOTE 671-Studie die ITT-Population herangezogen. Die Patient:innen- und Krankheitscharakteristika der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie sind in Tabelle 4-28 gegenübergestellt.

In der AEGEAN-Studie erfolgte ab Version 4 des Studienprotokolls ein Aufnahmestopp weiterer Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation (14). Diese wurden letztlich auch aus den weiteren Analysen für den europäischen Zulassungsprozess ausgeschlossen (42). In der KEYNOTE 671-Studie lag der Anteil an Patient:innen mit EGFR oder ALK-Translokation bei ca. 3%. Der Anteil unbekannter Werte lag bei ca. 70%. Jedoch ist davon auszugehen dass im Allgemeinen der Anteil der Patient:innen mit ALK-Translokation bei maximal 5% liegt, der Anteil der Patient:innen mit EGFR-Mutation bei maximal 14% und insgesamt bei maximal 19% (43, 44). Deshalb ist davon auszugehen, dass der maximale Anteil der Patient:innen mit ALK-Translokation und EGFR-Mutation bei weniger als 20% liegt. Des Weiteren zeigte sich für die beiden Subgruppenmerkmale ALK-Translokation und EGFR-Mutation keine Effektmodifikation. Zusammenfassend sind die Populationen der AEGEAN-Studie und der KEYNOTE 671-Studie bzgl. der EGFR-Mutation oder ALK-Translokation hinreichend vergleichbar. (2, 15).

In Tabelle 4-29 sind die Operationen und deren Ergebnisse aufgeführt. Die Anzahl der Patient:innen mit bzw. ohne Operation, die Gründe, weshalb auf eine Operation verzichtet wurde, die Art der Operation, sowie die Ergebnisse sind in der Verteilung vergleichbar.

Intervention/Komparator

Die Dosierung und Verabreichungsform des Komparators Placebo + CTx war aufgrund der Anpassung der Population bei der AEGEAN-Studie (mITT-Population [Cisplatin-Population]) in beiden Studien hinreichend vergleichbar, es wurde Placebo i.v. in Kombination mit CTx in der neoadjuvanten Phase und Placebo i.v. in der adjuvanten Phase verabreicht.

- AEGEAN-Studie: neoadjuvante Behandlung mit Placebo (Q3W) in Kombination mit CTx für 4 Zyklen je nach Histologie:
 - Plattenepithelkarzinom: Cisplatin + Gemcitabin: Cisplatin 75 mg/m² i.v. und Gemcitabin 1.250 mg/m² i.v.
 - Nicht-Plattenepithelkarzinom: Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin 75 mg/m² i.v. und Pemetrexed 500 mg/m² i.v.
- KEYNOTE 671-Studie: neoadjuvante Behandlung mit Placebo (Q3W) in Kombination mit CTx für 4 Zyklen je nach Histologie:
 - Plattenepithelkarzinom: Cisplatin + Gemcitabin: Cisplatin 75 mg/m² i.v. und Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v.
 - Nicht-Plattenepithelkarzinom: Cisplatin + Pemetrexed: Cisplatin 75 mg/m² i.v. und Pemetrexed 500 mg/m² i.v.
- AEGEAN-Studie: adjuvante Behandlung mit Placebo i.v. (Q4W)
- KEYNOTE 671-Studie: adjuvante Behandlung mit Placebo i.v. (Q3W)

In der AEGEAN- und der KEYNOTE 671-Studie erfolgte die Behandlung mit der Intervention (Durvalumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit CTx sowie anschließende Monotherapien) sowie dem Komparator Placebo + CTx nach vergleichbarem Behandlungsschema.

Verfügbare Datenschnitte

Tabelle 4-32: Verfügbare Datenschnitte für die AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie

AEGEAN	KEYNOTE 671
<u>Verfügbare Datenschnitte</u> <u>1. Datenschnitt:</u> 14. Januar 2022 (ereignisgetriebene Interimsanalyse aufgrund pCR) <u>2. Datenschnitt:</u> 10. November 2022 (ereignisgetriebene Interimsanalyse aufgrund EFS) <u>3. Datenschnitt:</u> 10. Mai 2024 (ereignisgetriebene Interimsanalyse aufgrund EFS)	<u>Verfügbare Datenschnitte</u> <u>1. Datenschnitt:</u> 29. Juli 2022 (ereignisgetriebene Interimsanalyse: EFS) <u>2. Datenschnitt:</u> 10. Juli 2023 (ereignisgetriebene Interimsanalyse EFS)

AEGEAN	KEYNOTE 671
<u>Herangezogene Datenschnitte für die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens</u>	<u>Herangezogene Datenschnitte für die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens</u>
10. Mai 2024	10. Juli 2023
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Für die AEGEAN-Studie liegen 3 Datenschnitte vor. Für die Dossierauswertungen wird der aktuellste Datenschnitt vom 10. Mai 2024 herangezogen.

Für die KEYNOTE 671 liegen 2 Datenschnitte vor. Für die Dossierauswertungen wird der aktuellste Datenschnitt vom 10. Juli 2023 herangezogen.

Fazit

In der Gesamtschau weisen die beiden zugrundeliegenden RCT AEGEAN und KEYNOTE 671 eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren strukturellen sowie populationsbezogenen Merkmalen auf. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich Bucher et al. (30) über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo + CTx (Cisplatin + Gemcitabin und Cisplatin + Pemetrexed) eignet sich somit für die Ableitung des Zusatznutzens. Hinsichtlich der Auswahl der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

AEGEAN-Studie

Die Ergebnisse der AEGEAN-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Anwendung von Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie zulassungskonform erfolgte und die Population der NSCLC-Patient:innen in der AEGEAN-Studie bezüglich epidemiologischer Charakteristika größtenteils mit den Patient:innen dieser Indikation in Deutschland vergleichbar ist.

Die Mehrheit der in die Cisplatin-Population der AEGEAN-Studie eingeschlossenen Patient:innen ist in beiden Armen männlich (70,0% im Durvalumab-Arm und 72,9% im Placebo-Arm) und entspricht somit dem Anteil der erkrankten NSCLC-Patient:innen in Deutschland (45).

Das mediane Alter in der Cisplatin-Population der AEGEAN-Studie liegt in beiden Studienarmen mit 64,0 Jahren im Durvalumab-Arm bzw. 62,5 Jahren im Placebo-Arm etwas unter dem Median der deutschen Patientenpopulation mit Lungenkarzinom. Im Jahr 2020 lag das mediane Erkrankungsalter für Lungenkarzinome (internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*, ICD-10] C33.0-C34.0) für Männer bei 70 Jahren und für Frauen bei 69 Jahren (45).

Aktive und ehemalige Raucher:innen machen den Großteil der eingeschlossenen Patient:innen in der Cisplatin-Population der AEGEAN-Studie aus. Ihr Anteil beläuft sich auf 84,0% im Durvalumab-Arm und 84,3% im Placebo-Arm. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) ist Tabakrauchen der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Lungenkarzinomen. So sind bei Männern geschätzt neun von zehn und bei Frauen etwa acht von zehn Erkrankungen auf das Rauchen zurückzuführen (45).

Etwa die Hälfte der Patient:innen zeigt in beiden Armen der Cisplatin-Population der AEGEAN-Studie eine nicht-plattenepitheliale Histologie. Dies entspricht der histologischen Unterteilung des RKI, welche die drei Haupttypen wie folgt unterscheidet: Nicht-plattenepitheliale Adenokarzinome machen 44% der Fälle aus, rund 21% sind Plattenepithelkarzinome und in etwa 15% der Fälle liegt ein kleinzelliges Bronchialkarzinom vor, wobei Letzteres nicht von der hier betrachteten Zulassung umfasst ist (45).

Gemäß aktuellen Leitlinien wird bei Resektabilität der Tumore für die gemäß *Union for international Cancer Control* (UICC) definierten Krankheitsstadien IIA-IIIB eine begleitende platinbasierte Chemotherapie empfohlen (46).

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der AGEAN-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

KEYNOTE 671-Studie

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der KEYNOTE 671-Studie aufgrund des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab und platinbasierter Chemotherapie ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AEGEAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
KEYNOTE 671	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AEGEAN-Studie

Bei der AEGEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte verdeckt, zentral und unabhängig nach IXRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium und PD-L1-Expressionsstatus. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfarzt:innen waren verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

KEYNOTE 671-Studie

Bei der KEYNOTE 671-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 671 adäquat durchgeführt, die Gruppenteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Prüfarzt:innen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 671 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
		EFS	DFS	Symptomatik und Gesundheitszustand		
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGEAN	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
KEYNOTE 671	ja	ja	nein	nein ^a	nein ^a	ja
Indirekter Vergleich						
AEGEAN	ja	ja	nein ^a	nein ^a	nein ^a	ja
vs.						
KEYNOTE 671						
a: Da die Endpunkte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden (Begründung siehe der Tabelle nachfolgenden Text), wurden sie nicht berichtet.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Eingeschlossene Endpunkte in den indirekten Vergleich

Im Folgenden wird die Eignung der AEGEAN- und der KEYNOTE 671-Studie für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Endpunktebene geprüft.

Für den adjustierten indirekten Vergleich werden prinzipiell nur die Endpunkte herangezogen, die auch vom G-BA für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Indikation neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko herangezogen wurden. Diese sind Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (EFS) sowie Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) (37).

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde sowohl in der AEGEAN-Studie als auch in der KEYNOTE 671-Studie erhoben und berichtet.

Für die AEGEAN-Studie betrug die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben für den Datenschnitt am 10. Mai 2024 32,36 Monate für den Interventionsarm bzw. 32,61 Monate im Kontrollarm.

Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug für die KEYNOTE 671-Studie im Median 30,6 Monate im und 27,9 Monate im Kontrollarm (ITT-Population, Datenschnitt 10. Juli 2023) (2).

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben wurden sowohl in der AEGEAN-Studie als auch in der KEYNOTE 671-Studie erhoben und berichtet. Es erfolgte für die Nutzenbewertung jeweils eine Anpassung der präspezifizierten Definition an die Anforderungen des G-BA, um eine Akzeptanz des Endpunktes zu ermöglichen (AEGEAN-Studie siehe Abschnitt 4.2.5.2; KEYNOTE 671-Studie siehe Tabelle 4-23 Ergänzende Analyse (2)).

Für die AEGEAN-Studie betrug die mediane Beobachtungsdauer zum Datenschnitt vom 10. Mai 2024 für das ereignisfreie Überleben 25,4 Monate für den Interventionsarm und 12,8 Monate im Kontrollarm.

Die Beobachtungsdauer für das ereignisfreie Überleben betrug für die KEYNOTE 671-Studie im Median 22,8 Monate im Interventionsarm und 15,6 Monate im Kontrollarm (ITT-Population, Datenschnitt 10. Juli 2023) (2).

Der Endpunkt ereignisfreies Überleben wird für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

DFS

Das DFS wurde nur in der AEGEAN-Studie erhoben, für die KEYNOTE 671-Studie wurden keine Daten im Nutzendossier berichtet (2). Daher ist für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Die Endpunkte zur Symptomatik (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* [EORTC QLQ-C30] und *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13* [EORTC QLQ-LC13]) und zum Gesundheitszustand (*European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version* [EQ-5D-5L VAS]) wurden sowohl in der AEGEAN-Studie als auch in der KEYNOTE 671-Studie erhoben. Allerdings wurden aufgrund der unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase die Daten der KEYNOTE 671-Studie vom G-BA als nicht verwertbar eingestuft (17).

Aus diesem Grund wird kein adjustierter indirekter Vergleich für die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand durchgeführt.

Gesundheitszustand (PGIS)

Der Endpunkt *Patient Global Impression of Severity* (PGIS) wurde nur in der AEGEAN-Studie erhoben, für die KEYNOTE 671-Studie wurden keine Daten im Nutzendossier berichtet (2). Daher ist für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Die Daten der KEYNOTE 671-Studie wurden aufgrund der unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und der adjuvanten Therapiephase vom G-BA als nicht verwertbar eingestuft (17), weshalb kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Endpunkte zur Sicherheit wurden sowohl in der AEGEAN-Studie als auch in der KEYNOTE 671-Studie erhoben.

In der AEGEAN-Studie wurden sowohl unerwünschte Ereignisse als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen systemischen Therapie erhoben (14). Die mediane Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse betrug 16,69 Monate im Interventionsarm bzw. 13,80 Monate im Kontrollarm.

In der KEYNOTE 671-Studie wurden unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, bei Beginn einer neuen systemischen Therapie konnte sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren (2). Die medianen Beobachtungsdauern für die unerwünschten Ereignisse betrugen für die KEYNOTE 671-Studie 13,3 Monate im Interventionsarm und 12,1 Monate im Kontrollarm, sowie 15,3 Monate im Interventionsarm und 14,0 Monate im Kontrollarm für den Endpunkt Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (2).

Damit wurden unerwünschte Ereignisse in der AEGEAN-Studie länger erhoben als in der KEYNOTE 671-Studie, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gleich lang erhoben. Für die KEYNOTE 671-Studie liegen aufgrund vergleichbarer Beobachtungszeiten ausschließlich Ergebnisse auf Basis des relativen Risikos vor. Aufgrund der potenziell längeren Beobachtungsdauern der unerwünschten Ereignisse in der AEGEAN-Studie im Vergleich zur KEYNOTE 671-Studie einerseits sowie der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen der AEGEAN-Studie andererseits, wodurch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen hier adäquater wäre, ist eine erhöhte Verzerrung der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen zuungunsten der perioperativen Behandlung mit Durvalumab nicht auszuschließen.

Dennoch wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher für die unerwünschten Ereignisse auf Basis des relativen Risikos der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse durchgeführt, um neben der Mortalität und Morbidität auch Aspekte der Sicherheit vergleichend bewerten zu können. Aufgrund des nicht auszuschließenden erhöhten Verzerrungspotenzials wird der adjustierte indirekte Vergleich jeweils auf die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und immunvermittelten unerwünschten Ereignisse beschränkt und nur ergänzend zu den Ergebnissen der Wirksamkeit dargestellt. Es erfolgt kein adjustierter indirekter Vergleich auf Ebene der einzelnen SOC und PT.

4.3.2.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – 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 4-35: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + CTx ^a	Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	AEGEAN	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
1	KEYNOTE 671		•	•
a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zVT mit Pembrolizumab wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkompator Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) durchgeführt (siehe Abbildung 5).

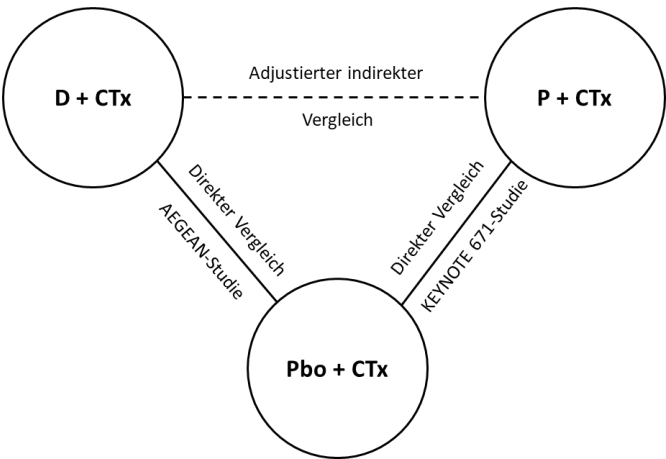


Abbildung 5: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab (perioperative Therapie)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
AEGEAN	Gesamtüberleben <u>Definition</u> OS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund, unabhängig davon, ob Patient:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Krebstherapie erhalten haben. Patient:innen, die bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstarben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basierte auf der mITT-Population (Cisplatin-Population). <u>Analysemethode</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [$<1\%$ vs. $\geq 1\%$]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [$<1\%$ vs. $\geq 1\%$]) berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. <u>Datenschnitt</u> 10. Mai 2024

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
KEYNOTE 671	Gesamtüberleben Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintrat. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintrat. Für die Auswertungen wurde der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGEAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
KEYNOTE 671	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AEGEAN-Studie

Bei der AEGEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der mITT-Population (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1)

durchgeführt. Per Definition schloss die mITT-Population (Cisplatin-Population) alle randomisierten Patient:innen mit Ausnahme von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen ein, für die vor Randomisierung als Platinkomponente Cisplatin festgelegt wurde. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

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

KEYNOTE 671-Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die KEYNOTE 671-Studie als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Des Weiteren lagen keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden, Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde somit als niedrig bewertet.

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.

Ergebnisse der AEGEAN-Studie

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche (AEGEAN-Studie)

AEGEAN-Studie Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a			Placebo + CTx ^a			Behandlungseffekt ^b Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamt- überleben	100	25 (25,0)	NA [NA;NA]	96	36 (37,5)	55,1 [46,6;NA]	0,67 [0,40;1,12]; 0,1283

AEGEAN-Studie Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a			Placebo + CTx ^a			Behandlungseffekt ^b Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^c [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 10. Mai 2024 Analysepopulation: mITT Population (Cisplatin-Population) a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [<1% vs. ≥1%]). Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [<1% vs. ≥1%]) berechnet. c: Kaplan-Meier-Methode Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)							

Zum Datenschnitt am 10. Mai 2024 war das Risiko zu versterben im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm numerisch um 33% reduziert (HR [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; p=0,1283), der Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 25,0% (25 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 37,5% (36 Patient:innen) im Kontrollarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit war im Durvalumab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, im Kontrollarm betrug sie 55,1 Monate.

In Abbildung 6 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt. Schon jetzt zeigt sich eine deutliche Separierung der Überlebenskurven nach 3 Monaten.

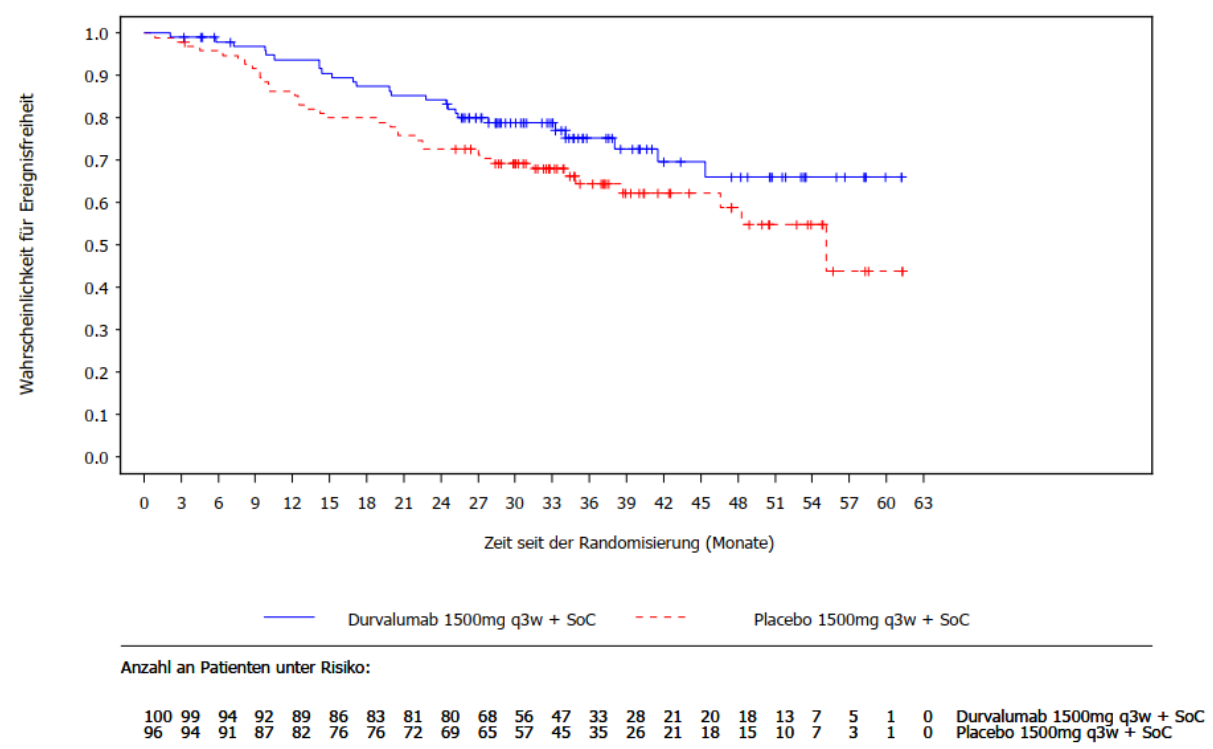


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben der AEGEAN-Studie
mITT Population (Cisplatin-Population); Datenschnitt: 10. Mai 2024; Quelle: (1); alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine Auflistung der Folgetherapien ist in Anhang 4-G hinterlegt.

Ergebnisse der KEYNOTE 671-Studie

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche
(KEYNOTE 671-Studie)

KEYNOTE 671-Studie	Pembrolizumab + CTx ^a			Placebo + CTx ^a			Behandlungseffekt ^b Pembrolizumab + CTx ^a vs Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben	397	110 (27,7)	NA [NA;NA]	400	144 (36,0)	52,4 [45,7;NA]	0,72 [0,56;0,93]; 0,011

KEYNOTE 671-Studie	Pembrolizumab + CTx ^a			Placebo + CTx ^a			Behandlungseffekt ^b Pembrolizumab + CTx ^a vs Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 10. Juli 2023 Analysepopulation: ITT-Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei Region und Histologie für Tumorstadium II TPS $\geq 50\%$ zusammengefasst wurden sowie Region für Tumorstadium III TPS $\geq 50\%$ Plattenepithel und Tumorstadium II TPS $< 50\%$ Nicht-Plattenepithel. Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)							

Zum Datenschnitt am 10. Juli 2023 war das Risiko zu versterben im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm numerisch um 28% reduziert und statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,72 [0,56;0,93]; p=0,011). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 27,7% (110 Patient:innen) im Pembrolizumab-Arm im Vergleich zu 36,0% (144 Patient:innen) im Kontrollarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit war im Pembrolizumab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, im Kontrollarm betrug sie 52,4 Monate.

In Abbildung 7 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben dargestellt.

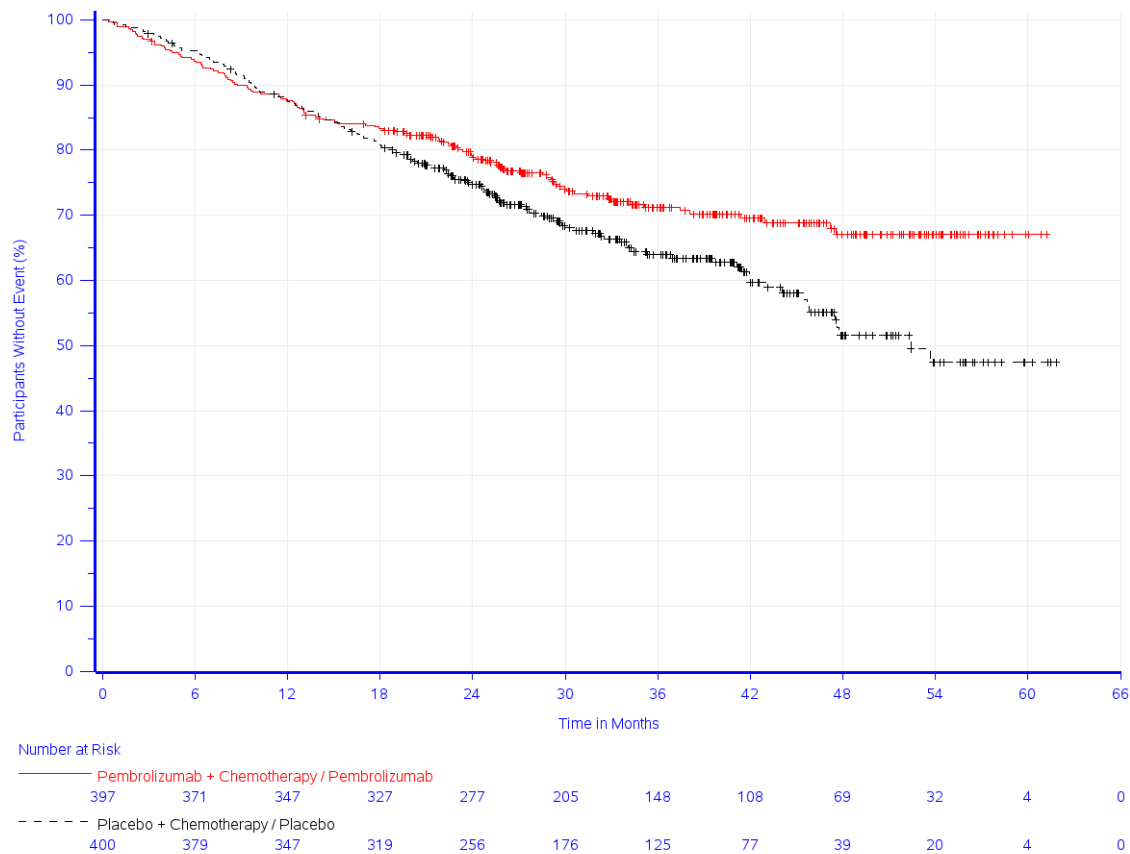


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben der KEYNOTE 671-Studie

ITT-Population; Datenschnitt: 10. Juli 2023; Quelle: Modul 4 des Pembrolizumab-Dossiers (2); alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine Auflistung der Folgetherapien ist in Anhang 4-G hinterlegt.

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.

Sowohl für die perioperative Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) als auch für die perioperative Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) liegt jeweils eine RCT vor. Eine Meta-Analyse wird daher nicht durchgeführt. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse ist nicht möglich, da keine direkt vergleichende Studie der der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen perioperativen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Durvalumab + CTx und Pembrolizumab + CTx

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a (AEGEAN)	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a (KEYNOTE 671)	Indirekter Vergleich Durvalumab + CTx ^a vs. Pembrolizumab + CTx ^a
	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben	0,67 [0,40;1,12]; 0,1283	0,72 [0,56;0,93]; 0,011	0,93 [0,52;1,65]; 0,8059
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 Analysepopulation AEGEAN: mITT Population (Cisplatin-Population) Analysepopulation KEYNOTE 671: Intention-To-Treat Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1-3)			

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte eine numerische, jedoch nicht statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu versterben von 7% zugunsten der perioperativen Therapie mit Durvalumab (HR [95%-KI]: 0,93 [0,52;1,65]; p=0,8059).

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 Morbidität: Ereignisfreies Überleben– 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 4-41: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + CTx ^a	Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	AEGEAN	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
1	KEYNOTE 671		•	•

a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zVT mit Pembrolizumab wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkompator Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) durchgeführt (siehe Abbildung 8).

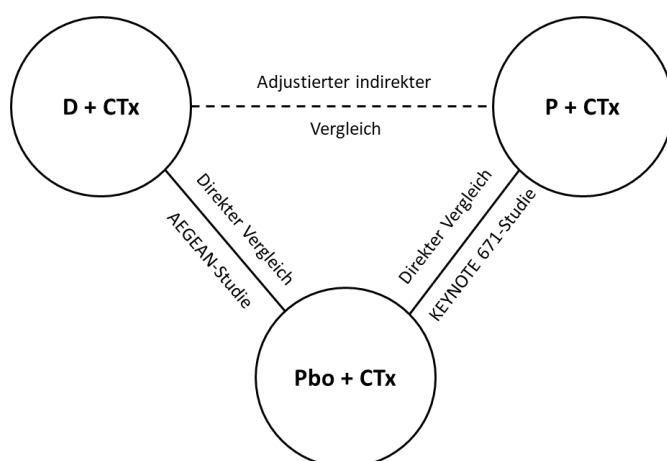


Abbildung 8: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab (perioperative Therapie)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
AEGEAN	Ereignisfreies Überleben (mEFS) <u>Definition</u> Das mEFS wurde post hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: a) Lokal- oder Fernrezidiv gemäß RECIST 1.1 (ausgenommen neue Primärtumore, die kein NSCLC sind) b) Tod aus jeglichem Grund c) Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert d) Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt e) Keine Operation aufgrund von UEs oder anderen Ereignissen, die eine Operation ausschließen (mit Ausnahme des Fortschreitens der Erkrankung) f) Operation die mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird (Therapieversagen) <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch das BCIR. Die Follow-Up Tumoruntersuchungen erfolgten alle 12 Wochen (±1 Woche) bis zu Woche 48 (bezogen auf das Datum der Operation oder geplanten Operation), alle 24 Wochen (±2 Wochen) bis Woche 192 und danach alle 48 Wochen (±2 Wochen) bis zur objektiven radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes basiert auf der mITT-Population (Cisplatin-Population). <u>Analysemethode</u> Das HR und das zugehörige 95%-KI wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [$<1\%$ vs. $\geq 1\%$]) sowie unter Anwendung der Efron-Methode zur Bindungskorrektur. Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [$<1\%$ vs. $\geq 1\%$]) berechnet. Patient:innen ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Tritt das Ereignis nach 2 oder mehr verpassten Visiten auf, werden diese Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den zwei verpassten Besuchen zensiert. Patient:innen ohne Krankheitsbewertung zu Baseline oder ohne Krankheitsbewertung nach Baseline werden Tag 1 zensiert. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Weiter erfolgt die Analyse des ereignisfreien Überlebens mithilfe des RR aus der 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald und p-Wert aus Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. <u>Datenschnitt</u> 10. Mai 2024

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
KEYNOTE 671	Ereignisfreies Überleben (“post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“, entspricht mEFS) Dieser Endpunkt ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, was zuerst eintritt: - Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert - Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert - Keine Operation (für Patient:innen, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten) - Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren - Nicht krankheitsfrei nach Operation (Patient:innen mit R1- oder R2 Resektion) - Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patient:innen, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion]) - Tod jeglicher Ursache Patient:innen ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, bei dem eine Krankheitsbewertung stattfand, zensiert. Die Ereignisse im Rahmen des Endpunkts ereignisfreies Überleben wurden durch den Prüfarzt bzw. bei Biopsien durch die/den lokale(n) Pathologin/Pathologen erfasst. Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGEAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
KEYNOTE 671	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AEGEAN-Studie

Bei der AEGEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse des Endpunktes ereignisfreies Überleben wurde basierend auf der mITT-Population (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Per Definition schloss die mITT-Population (Cisplatin-Population) alle randomisierten Patient:innen mit Ausnahme von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen ein, für die vor Randomisierung als Platinkomponente Cisplatin festgelegt wurde. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunkts ereignisfreies Überleben waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

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

KEYNOTE 671-Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 671 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Des Weiteren lagen keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden, Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ereignisfreies Überleben wurde somit als niedrig bewertet.

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

Ergebnisse der AEGEAN-Studie

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (AEGEAN-Studie)

AEGEAN-Studie Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a			Placebo + CTx ^a			Behandlungseffekt ^{b,c} Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	Median in Monaten ^d [95%-KI]	N	n (%)	Median in Monaten ^d [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
mEFS	100	31 (31,0)	NA [NA;NA]	96	44 (45,8)	31,1 [11,0;NA]	HR: 0,62 [0,38;0,98]; 0,0400 RR: 0,68 [0,47;0,97]; 0,0331
Datenschnitt: 10. Mai 2024 Analysepopulation: mITT Population (Cisplatin-Population) a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: Analyse mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [$<1\%$ vs. $\geq 1\%$]). Der p-Wert wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (Stratifizierungsfaktoren: Krankheitsstadium [Stadium II vs. Stadium III] und PD-L1-Expressionsstatus [$<1\%$ vs. $\geq 1\%$]) berechnet. c: RR aus 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald und p-Wert aus Mantel-Haenszel Chi-Squared Test d: Kaplan-Meier-Methode Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)							

Für das ereignisfreie Überleben lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor (HR [95%-KI]: 0,62 [0,38;0,98]; $p=0,0400$). Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 31,0% (31 Patient:innen) im Durvalumab-Arm im Vergleich zu 45,8% (44 Patient:innen) im Kontrollarm ein mEFS-Ereignis. Das Risiko war unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) um 38% reduziert. Das mediane mEFS war im Durvalumab-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht, im Kontrollarm betrug es 31,1 Monate. Für das relative Risiko zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47;0,97]; $p=0,0331$).

In Abbildung 9 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignisfreie Überleben dargestellt.

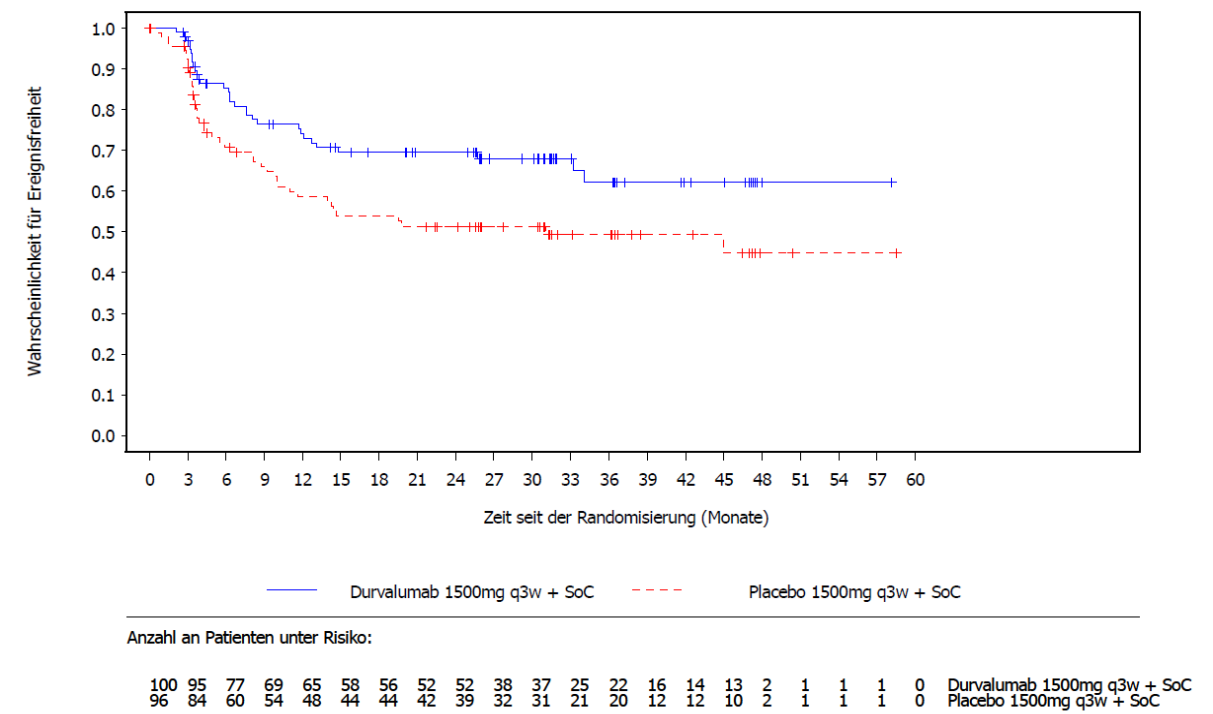


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Ereignisfreies Überleben der AEGEAN-Studie mITT Population (Cisplatin-Population); Datenschnitt: 10. Mai 2024); Quelle: (1); alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-45: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (AEGEAN-Studie)

Merkmal	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=96)
Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben		
n (%)		
Kein Ereignis	69 (69,0)	52 (54,2)
Ereignis	31 (31,0)	44 (45,8)
Lokal- oder Fernrezidiv nach BICR gemäß RECIST 1.1	16 (16,0)	17 (17,7)
Tod aus jeglichem Grund	4 (4,0)	7 (7,3)
Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert	3 (3,0)	2 (2,1)
Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt	4 (4,0)	7 (7,3)

Merkmal	Durvalumab + CTx^a (N=100)	Placebo + CTx^a (N=96)
Keine Operation aufgrund von UEs oder anderen Ereignissen, die eine Operation ausschließen (mit Ausnahme des Fortschreitens der Erkrankung)	0	2 (2,1)
Operation die mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird (Therapieversagen)	4 (4,0)	9 (9,4)
Datenschnitt: 10. Mai 2024 Analysepopulation: mITT Population (Cisplatin-Population) a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)		

Ergebnisse der KEYNOTE 671-Studie

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 671-Studie)

KEYNOTE 671-Studie	Pembrolizumab + CTx^a			Placebo + CTx^a			Behandlungseffekt Pembrolizumab + CTx^a vs Placebo + CTx^a
	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]^b	N	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]^b	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert^{c,d,e}
mEFS	397	196 (49,4)	32,5 [22,8;51,1]	400	272 (68,0)	11,5 [10,2;14,8]	HR: 0,61 [0,51;0,74]; <0,001 RR: 0,73 [0,64;0,82]; <0,0001
Datenschnitt: 10. Juli 2023 Analysepopulation: ITT-Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: Kaplan-Meier-Methode c: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei Region und Histologie für Tumorstadium II TPS $\geq 50\%$ zusammengefasst wurden sowie Region für Tumorstadium III TPS $\geq 50\%$ Plattenepithel und Tumorstadium II TPS $< 50\%$ Nicht-Plattenepithel d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme) e: RR aus 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald und p-Wert aus Mantel-Haenszel Chi-Squared Test Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)							

Für das ereignisfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) (HR [95%-KI]: 0,61 [0,51;0,74]; p<0,001). Es hatten 49,4% (196 Patient:innen) im Pembrolizumab-Arm ein mEFS-Ereignis im Vergleich zu

68,0 (272 Patient:innen) im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zu einem mEFS-Ereignis war im Pembrolizumab-Arm 32,5 Monate und im Kontrollarm 11,5 Monate. Für das relative Risiko zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 0,73 [0,64;0,82]; $p < 0,0001$).

In Abbildung 10 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignisfreie Überleben dargestellt.

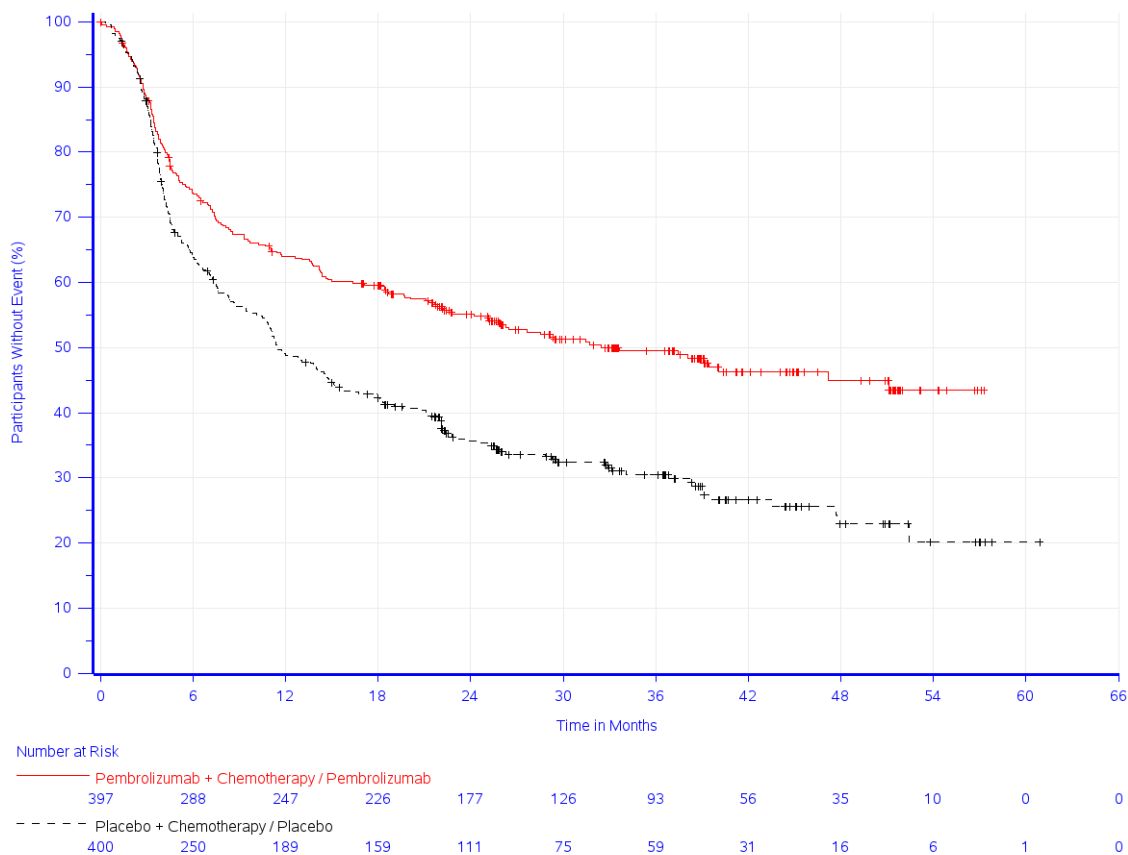


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für Ereignisfreies Überleben der KEYNOTE 671-Studie ITT-Population; Datenschnitt: 10. Juli 2023; Quelle:(2); alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-47: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (KEYNOTE 671)

Merkmal	Pembrolizumab + CTx ^a (N= 397)	Placebo + CTx ^a (N= 400)
Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben		
n (%)		
Kein Ereignis	201 (50,6)	128 (32,0)
Ereignis	196 (49,4)	272 (68,0)
Todesfall	35 (8,8)	24 (6,0)

Merkmal	Pembrolizumab + CTx^a (N= 397)	Placebo + CTx^a (N= 400)
Lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	1 (0,3)	6 (1,5)
Keine R0-Resektion	21 (5,3)	35 (8,8)
Keine Operation ^b	45 (11,3)	43 (10,8)
Krankheitsprogression ^c	13 (3,3)	22 (5,5)
Rezidiv	76 (19,1)	127 (31,8)
Nicht resezierbar	5 (1,3)	15 (3,8)
Datenschnitt: 10. Juli 2023 Analysepopulation: ITT-Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: Gründe für das Ausbleiben einer Operation sind: Entscheidung des Arztes, Unerwünschtes Ereignis, Patienten-Wunsch, Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, klinische Progression und neue, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie c: Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)		

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.

Sowohl für die perioperative Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) als auch für die perioperative Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) liegt jeweils eine RCT vor. Eine Meta-Analyse wird daher nicht durchgeführt. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse ist nicht möglich, da keine direkt vergleichende Studie der der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen perioperativen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Durvalumab + CTx und Pembrolizumab + CTx

Tabelle 4-48: Ergebnisse für das Ereignisfreie Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a (AEGEAN)	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a (KEYNOTE 671)	Indirekter Vergleich Durvalumab + CTx ^a vs. Pembrolizumab + CTx ^a
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
mEFS	HR: 0,62 [0,38;0,98]; 0,0400 RR: 0,68 [0,47;0,97]; 0,0331	HR: 0,61 [0,51;0,74]; <0,001 RR: 0,73 [0,64;0,82]; <0,001	HR: 1,02 [0,62;1,67]; 0,9489 RR: 0,93 [0,64;1,35]; 0,7098
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 Analysepopulation AEGEAN: mITT Population (Cisplatin-Population) Analysepopulation KEYNOTE 671: Intention-To-Treat Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1-3)			

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für das ereignisfreie Überleben (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62;1,67]; p=0,9489; RR [95% KI]: 0,93 [0,64; 1,35]; p=0,7098).

4.3.2.1.3.3 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Durvalumab + CTx ^a	Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
1	AEGEAN	•	•	
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
1	KEYNOTE 671		•	•
a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zVT mit Pembrolizumab wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkompator Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) durchgeführt (siehe Abbildung 11).

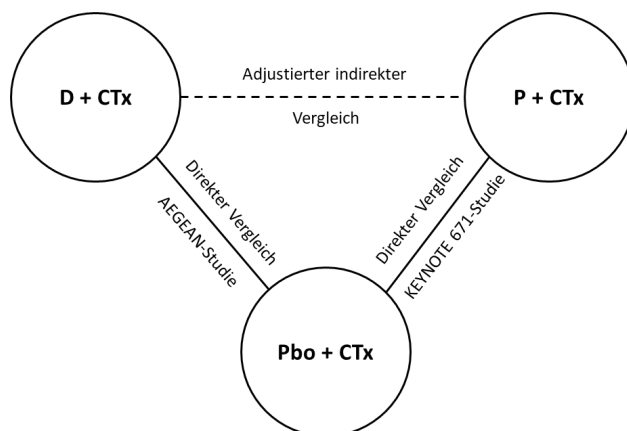


Abbildung 11: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab (perioperative Therapie)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
AEGEAN	Unerwünschte Ereignisse <u>Erhebung</u> In die Analyse gingen alle unerwünschten Ereignisse ein, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 90 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation dokumentiert wurden. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 25.1. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde anhand CTCAE (Version 5.0) eingestuft. Immunvermittelte UE werden operationalisiert über UESI. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für alle randomisierten Patient:innen (mITT Cisplatin-Population) gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (mSAS Cisplatin-Population) <u>Analysemethode</u> Zu unerwünschten Ereignissen wurden folgende Gesamtraten in Anzahl und Anteil an Patient:innen mit mindestens einem Ereignis ausgewertet und dargestellt: • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE (bei mindestens einer Behandlungskomponente) • Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, operationalisiert über UESI (schwer (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegend) Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte mithilfe des RR aus der 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald und p-Wert aus Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. <u>Datenschnitt</u> 10. Mai 2024
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
KEYNOTE 671	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5, Version 4.03) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst: • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5; Version 4.03) 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.

Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt.
Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.
Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) kodiert. Die MedDRA-Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“ werden ausgeschlossen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
AEGEAN	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
KEYNOTE 671	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

AEGEAN-Studie

Bei der AEGEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde basierend auf dem mSAS (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Dieses umfasste alle Patient:innen der Cisplatin-Population mit Ausnahme von EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen

Behandlung ausgewertet. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte muss der Umstand genannt werden, dass aufgrund unterschiedlicher medianer Beobachtungszeiten (Durvalumab: 16,79 Monate; Placebo: 13,80 Monate) eine Ereigniszeitanalyse adäquater wäre, aufgrund der vergleichenden Daten, die für den indirekten Vergleich auf Seiten der zVT vorhanden sind, jedoch auf eine Binäranalyse mittels relativem Risiko zurückgegriffen werden musste, wodurch ein potenziell verzerrender Effekt zuungunsten von Durvalumab +CTx nicht ausgeschlossen werden kann.

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

KEYNOTE 671-Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie KEYNOTE 671 als niedrig eingestuft.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Die unerwünschten Ereignisse wurden innerhalb der All-Participants-as-Treated (APaT)-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Des Weiteren lagen keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden, Faktoren vor.

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

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

Ergebnisse der AEGEAN-Studie

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche (AEGEAN-Studie)

AEGEAN-Studie Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a		Placebo + CTx ^a		Behandlungseffekt ^b Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE gesamt	100	99 (99,0)	95	93 (97,9)	1,01 [0,98;1,05]; 0,5318
SUE	100	39 (39,0)	95	33 (34,7)	1,12 [0,78;1,62]; 0,5386
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	100	52 (52,0)	95	50 (52,6)	0,99 [0,76;1,29]; 0,9298

AEGEAN-Studie Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a		Placebo + CTx ^a		Behandlungseffekt ^b Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund von UE	100	27 (27,0)	95	15 (15,8)	1,71 [0,97;3,01]; 0,0576
Immunvermittelte SUE	100	7 (7,0)	95	3 (3,2)	2,22 [0,59;8,32]; 0,2253
Immunvermittelte Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	100	6 (6,0)	95	3 (3,2)	1,90 [0,49;7,38]; 0,3457
Datenschnitt: 10. Mai 2024 Analysepopulation: mSAS (Cisplatin-Population) a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: RR aus 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald und p-Wert aus Mantel-Haenszel Chi-Squared Test Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)					

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten unter beiden Behandlungen mit vergleichbarer Häufigkeit (99,0% versus 97,9%) auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses (RR [95%KI]: 1,01 [0,98;1,05]; p=0,5318).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter beiden Behandlungen mit vergleichbarer Häufigkeit (39,0% versus 34,7%) auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (RR [95%KI]: 1,12 [0,78;1,62]; p=0,5386).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter beiden Behandlungen mit vergleichbarer Häufigkeit (52,0% versus 52,6%) auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich eines schweren unerwünschten Ereignisses (RR [95%KI]: 0,99 [0,76;1,29]; p=0,9298).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat unter der perioperativen Durvalumab-Behandlung etwas häufiger auf als im Kontrollarm (27,0% versus 15,8%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,71 [0,97;3,01]; p=0,0576). Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-53.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (bei mindestens einer Behandlungskomponente) nach SOC und PT aus RCT (AEGEAN-Studie)

AEGEAN-Studie SOC PT	Durvalumab + CTx ^a (N=100)	Placebo + CTx ^a (N=95)
	n (%)	n (%)
Patient:innen mit Abbruch wegen UE	27 (27,0)	15 (15,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	2 (2,1)
<i>Asthenie</i>	1 (1,0)	1 (1,1)
<i>Fieber</i>	0	1 (1,1)
Endokrine Erkrankungen	1 (1,0)	0
<i>Hypophysitis</i>	1 (1,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)	3 (3,2)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	1 (1,0)	2 (2,1)
<i>Pneumonitis</i>	0	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (5,0)	2 (2,1)
<i>Akute Nierenschädigung</i>	2 (2,0)	0
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>	2 (2,0)	1 (1,1)
<i>Nierenversagen</i>	0	1 (1,1)
<i>Tubulo-interstitielle Nephritis</i>	1 (1,0)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (6,0)	0
<i>Anämie</i>	3 (3,0)	0
<i>Leukopenie</i>	1 (1,0)	0
<i>Myelosuppression</i>	1 (1,0)	0
<i>Neutropenie</i>	3 (3,0)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,0)	1 (1,1)
<i>Diarrhoe</i>	1 (1,0)	0
<i>Erbrechen</i>	2 (2,0)	0
<i>Flatulenz</i>	1 (1,0)	0
<i>Kolitis</i>	0	1 (1,1)
<i>Übelkeit</i>	2 (2,0)	0
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,0)	0
<i>Myasthenia gravis</i>	1 (1,0)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (2,0)	3 (3,2)
<i>Taubheit</i>	1 (1,0)	1 (1,1)
<i>Tinnitus</i>	1 (1,0)	2 (2,1)

AEGEAN-Studie SOC PT	Durvalumab + CTx^a (N=100)	Placebo + CTx^a (N=95)
	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	0	1 (1,1)
<i>Hypotonie</i>	0	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,0)	0
<i>Neubildung der Lunge bösartig</i>	1 (1,0)	0
Herzerkrankungen	2 (2,0)	1 (1,1)
<i>Angina pectoris</i>	1 (1,0)	1 (1,1)
<i>Myokarditis</i>	1 (1,0)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,0)	1 (1,1)
<i>COVID-19</i>	1 (1,0)	0
<i>Pyelonephritis</i>	0	1 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,0)	0
<i>Arzneimittelbedingter Leberschaden</i>	1 (1,0)	0
<i>Immunvermittelte Hepatitis</i>	1 (1,0)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,0)	1 (1,1)
<i>Appetit vermindert</i>	0	1 (1,1)
<i>Hyponatriämie</i>	1 (1,0)	0
Untersuchungen	5 (5,0)	3 (3,2)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	1 (1,0)	0
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	1 (1,0)	0
<i>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i>	1 (1,0)	0
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	2 (2,0)	1 (1,1)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	1 (1,0)	0
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0	2 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (1,1)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	0	1 (1,1)
Datenschnitt: 10. Mai 2024 Analysepopulation: mSAS (Cisplatin-Population) a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)		

Die häufigsten Ereignisse auf SOC-Ebene traten im Durvalumab-Arm bei Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (5) und Untersuchungen (5) auf. Dabei verteilen sich für die SOC Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems die Ereignisse auf die PTs: Anämie (3), Neutropenie (3), Leukopenie (1) und Myelosuppression (1). Für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege verteilen sich die Ereignisse auf die PTs: Akute Nierenschädigung (2), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (2) und Tubulo-interstitielle Nephritis (1). Hinsichtlich der SOC Untersuchungen verteilen sich die Ereignisse auf die PTs: Kreatinin im Blut erhöht (2), Alaninaminotransferase erhöht (1), Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (1), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (1) und Leukozytenzahl erniedrigt (1).

Immunvermittelte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Immunvermittelte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter der perioperativen Durvalumab Behandlung etwas häufiger auf, als im Kontrollarm (7,0% versus 3,2%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 2,22 [0,59;8,32]; p=0,2253).

Immunvermittelte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Immunvermittelte schwere unerwünschte Ereignisse traten unter der perioperativen Durvalumab-Behandlung etwas häufiger auf als im Kontrollarm (6,0% versus 3,2%). Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,90 [0,49;7,38]; p=0,3457).

Ergebnisse der KEYNOTE 671-Studie

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche (KEYNOTE 671-Studie)

KEYNOTE 671-Studie	Pembrolizumab + CTx ^a		Placebo + CTx ^a		Behandlungseffekt ^b Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE gesamt	396	394 (99,5)	399	394 (98,7)	1,01 [0,99;1,02]; 0,259
SUE	396	165 (41,7)	399	133 (33,3)	1,25 [1,04;1,50]; 0,015
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	396	257 (64,9)	399	213 (53,4)	1,22 [1,08;1,37]; 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von UE	396	102 (25,8)	399	70 (17,5)	1,47 [1,12;1,92]; 0,005
Immunvermittelte SUE	396	24 (6,1)	399	6 (1,5)	4,03 [1,67;9,75]; 0,001
Immunvermittelte Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	396	26 (6,6)	399	6 (1,5)	4,37 [1,82;10,49]; <0,001

KEYNOTE 671-Studie	Pembrolizumab + CTx ^a		Placebo + CTx ^a		Behandlungseffekt ^b Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Datenschnitt: 10. Juli 2023 Analysepopulation: All-Participants-as-Treated Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: RR aus 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald und p-Wert aus Mantel-Haenszel Chi-Squared Test Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)					

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse traten unter beiden Behandlungen mit vergleichbarer Häufigkeit (99,5% versus 98,7%) auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich eines unerwünschten Ereignisses (RR [95%KI]: 1,01 [0,99;1,02]; p=0,259).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der perioperativen Pembrolizumab-Behandlung (RR [95%-KI]: 1,25 [1,04;1,50]; p=0,015).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der perioperativen Pembrolizumab-Behandlung (RR [95%-KI]: 1,22 [1,08;1,37]; p=0,001).

Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Ein Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse trat unter der perioperativen Pembrolizumab-Behandlung häufiger auf als im Kontrollarm (25,8% versus 17,5%). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der perioperativen Pembrolizumab-Behandlung (RR [95%-KI]: 1,47 [1,12;1,92]; p=0,005). Eine Auflistung aller Abbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-55.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (KEYNOTE 671-Studie)

KEYNOTE 671-Studie SOC PT	Pembrolizumab + CTx ^a (N=396)	Placebo + CTx ^a (N=399)
	n (%)	n (%)
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	102 (25,8)	70 (17,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (2,3)	3 (0,8)
Anämie	6 (1,5)	3 (0,8)

KEYNOTE 671-Studie SOC <i>PT</i>	Pembrolizumab + CTx ^a (N=396)	Placebo + CTx ^a (N=399)
	n (%)	n (%)
<i>Pure red cell aplasia</i>	1 (0,3)	0
<i>Eosinophilie</i>	1 (0,3)	0
<i>Febrile Neutropenie</i>	1 (0,3)	0
Herzerkrankungen	5 (1,3)	7 (1,8)
<i>Akuter Myokardinfarkt</i>	1 (0,3)	2 (0,5)
<i>Akutes Koronarsyndrom</i>	0	1 (0,3)
<i>Arrhythmie</i>	0	1 (0,3)
<i>Vorhofflimmern</i>	1 (0,3)	0
<i>Stauungsinsuffizienz</i>	0	1 (0,3)
<i>Herz- und Atemstillstand</i>	1 (0,3)	0
<i>Kardiogener Schock</i>	0	1 (0,3)
<i>Myokarditis</i>	1 (0,3)	0
<i>Palpitationen</i>	0	1 (0,3)
<i>Sinustachykardie</i>	1 (0,3)	0
<i>Tachykardie supraventrikulär</i>	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,3)	2 (0,5)
<i>Hypakusis</i>	0	2 (0,5)
<i>Taubheit</i>	1 (0,3)	0
Endokrine Erkrankungen	3 (0,8)	0
<i>Nebenniereninsuffizienz</i>	1 (0,3)	0
<i>Hyperthyreose</i>	1 (0,3)	0
<i>Hypophysitis</i>	1 (0,3)	0
Augenerkrankungen	0	1 (0,3)
<i>Tränensekretion verstärkt</i>	0	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (2,5)	9 (2,3)
<i>Übelkeit</i>	3 (0,8)	8 (2,0)
<i>Diarrhoe</i>	4 (1,0)	1 (0,3)
<i>Aphthöse Ulzeration</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Kolitis</i>	2 (0,5)	0
<i>Divertikel</i>	1 (0,3)	0
<i>Ösophagitis</i>	0	1 (0,3)
<i>Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt</i>	1 (0,3)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (1,8)	6 (1,5)

KEYNOTE 671-Studie SOC PT	Pembrolizumab + CTx ^a (N=396)	Placebo + CTx ^a (N=399)
	n (%)	n (%)
<i>Todesfall</i>	2 (0,5)	1 (0,3)
<i>Erschöpfung</i>	1 (0,3)	2 (0,5)
<i>Unwohlsein</i>	1 (0,3)	2 (0,5)
<i>Asthenie</i>	0	1 (0,3)
<i>Gesichtsödem</i>	1 (0,3)	0
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</i>	1 (0,3)	0
<i>Generalisiertes Ödem</i>	1 (0,3)	0
<i>Plötzlicher Herztod</i>	1 (0,3)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,0)	1 (0,3)
<i>Immunvermittelte Hepatitis</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Arzneimittelbedingter Leberschaden</i>	2 (0,5)	0
<i>Hepatitis</i>	1 (0,3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,5)	12 (3,0)
<i>Pneumonie</i>	4 (1,0)	5 (1,3)
<i>Septischer Schock</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>COVID-19</i>	2 (0,5)	0
<i>COVID-19-Lungenentzündung</i>	1 (0,3)	0
<i>Extrapulmonale Tuberkulose</i>	0	1 (0,3)
<i>Hepatitis A</i>	0	1 (0,3)
<i>Hepatitis C</i>	0	1 (0,3)
<i>Infektiöser Pleuraerguss</i>	0	1 (0,3)
<i>Pneumonie durch Bakterien</i>	1 (0,3)	0
<i>Pulmonale Sepsis</i>	1 (0,3)	0
<i>Sepsis</i>	1 (0,3)	0
<i>Sepsis durch Staphylokokken</i>	0	1 (0,3)
<i>Subkutaner Abszess</i>	0	1 (0,3)
<i>Systemische Infektion</i>	0	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,5)	0
<i>Anastomosenfistel</i>	1 (0,3)	0
<i>Arterienverletzung</i>	1 (0,3)	0
Untersuchungen	18 (4,5)	20 (5,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	6 (1,5)	7 (1,8)
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	4 (1,0)	6 (1,5)

KEYNOTE 671-Studie SOC PT	Pembrolizumab + CTx ^a (N=396)	Placebo + CTx ^a (N=399)
	n (%)	n (%)
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	5 (1,3)	1 (0,3)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	3 (0,8)	1 (0,3)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	0	3 (0,8)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	2 (0,5)	1 (0,3)
<i>Glomeruläre Filtrationsrate vermindert</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Gewicht erniedrigt</i>	0	2 (0,5)
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>	1 (0,3)	0
<i>Blutharnstoff erhöht</i>	0	1 (0,3)
<i>Lipase erhöht</i>	1 (0,3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (1,5)	1 (0,3)
<i>Appetit vermindert</i>	3 (0,8)	0
<i>Dehydratation</i>	1 (0,3)	0
<i>Hypercreatininämie</i>	0	1 (0,3)
<i>Hyperglykämie</i>	1 (0,3)	0
<i>Hyponatriämie</i>	1 (0,3)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1,3)	0
<i>Arthritis</i>	2 (0,5)	0
<i>Arthralgie</i>	1 (0,3)	0
<i>Rückenschmerzen</i>	1 (0,3)	0
<i>Myositis</i>	1 (0,3)	0
<i>Tendonitis</i>	1 (0,3)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (0,5)	0
<i>Akute Leukämie</i>	1 (0,3)	0
<i>Myelodysplastisches Syndrom</i>	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	7 (1,8)
<i>Schwindel</i>	0	3 (0,8)
<i>Periphere Neuropathie</i>	2 (0,5)	0
<i>Synkope</i>	0	2 (0,5)
<i>Hirnblutung</i>	0	1 (0,3)
<i>Apoplektischer Insult</i>	1 (0,3)	0
<i>Ischämischer Zerebralinfarkt</i>	0	1 (0,3)
<i>Multiple Sklerose</i>	0	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (0,3)

KEYNOTE 671-Studie SOC <i>PT</i>	Pembrolizumab + CTx ^a (N=396)	Placebo + CTx ^a (N=399)
	n (%)	n (%)
<i>Agitiertheit</i>	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (2,3)	10 (2,5)
<i>Akute Nierenverletzung</i>	3 (0,8)	4 (1,0)
<i>Nierenversagen</i>	3 (0,8)	3 (0,8)
<i>Nierenschädigung</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Azotämie</i>	0	1 (0,3)
<i>Chronische Nierenerkrankung</i>	1 (0,3)	0
<i>Nephropathie toxisch</i>	1 (0,3)	0
<i>Nierenfunktionsstörung</i>	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (6,3)	9 (2,3)
<i>Pneumonitis</i>	7 (1,8)	0
<i>Lungenembolie</i>	3 (0,8)	2 (0,5)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	3 (0,8)	1 (0,3)
<i>Dyspnoe</i>	2 (0,5)	2 (0,5)
<i>Immunvermittelte Lungenerkrankung</i>	2 (0,5)	1 (0,3)
<i>Respiratorische Insuffizienz</i>	2 (0,5)	1 (0,3)
<i>Lungenblutung</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Akute respiratorische Insuffizienz</i>	0	1 (0,3)
<i>Atelektase</i>	1 (0,3)	0
<i>Bronchialfistel</i>	1 (0,3)	0
<i>Husten</i>	1 (0,3)	0
<i>Nasenbluten</i>	1 (0,3)	0
<i>Organisierende Pneumonie</i>	1 (0,3)	0
<i>Pleuraerguss</i>	1 (0,3)	0
<i>Atemstörung</i>	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (0,8)	2 (0,5)
<i>Ausschlag</i>	0	2 (0,5)
<i>Lichtempfindlichkeitsreaktion</i>	1 (0,3)	0
<i>Juckreiz</i>	1 (0,3)	0
<i>Psoriasis</i>	1 (0,3)	0
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	0
<i>Hypertonie</i>	1 (0,3)	0

KEYNOTE 671-Studie SOC PT	Pembrolizumab + CTx ^a (N=396)	Placebo + CTx ^a (N=399)
	n (%)	n (%)
Datenschnitt: 10. Juli 2023 Analysepopulation: All-Participants-as-Treated Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:(2)		

Die häufigsten Ereignisse auf SOC-Ebene traten im Pembrolizumab-Arm bei Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (25), Untersuchungen (18), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10) und den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (10) auf. Dabei verteilen sich für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums die Ereignisse auf die PT: Pneumonitis (7), Lungenembolie (3), Interstitielle Lungenerkrankung (3), Dyspnoe (2), Immunvermittelte Lungenerkrankung (2), Respiratorische Insuffizienz (2), Lungenblutung (1), Atelektase (1), Bronchialfistel (1), Husten (1), Nasenbluten (1), Organisierende Pneumonie (1), Pleuraerguss (1) und Atemstörung (1). Hinsichtlich der SOC Untersuchungen wurden die Ereignisse in den folgenden PTs beobachtet: Neutrophilenzahl erniedrigt (6), Aspartataminotransferase erhöht (5), Kreatinin im Blut erhöht (4), Alaninaminotransferase erhöht (3), Leukozytenzahl erniedrigt (2), Glomeruläre Filtrationsrate vermindert (1), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (1) und Lipase erhöht (1). Der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist bei den PTs: Pneumonie (4), COVID-19 (2), Septischer Schock (1), COVID-19-Lungenentzündung (1), Pneumonie durch Bakterien (1), Pulmonale Sepsis (1) und Sepsis (1) ein Ereignis aufgetreten. Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts verteilen sich die Ereignisse auf die PT: Diarrhoe (4), Übelkeit (3), Kolitis (2), Aphthöse Ulzeration (1), Divertikel (1) und Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt (1).

Immunvermittelte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der immunvermittelten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab (RR [95%-KI]: 4,03 [1,67;9,75]; p=0,001).

Immunvermittelte Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Hinsichtlich der immunvermittelten schweren unerwünschten Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab (RR [95%-KI]: 4,37 [1,82;10,49]; p<0,001).

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.

Sowohl für die perioperative Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) als auch für die perioperative Therapie mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) liegt jeweils eine RCT vor. Eine Meta-Analyse wird daher nicht durchgeführt. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse ist nicht möglich, da keine direkt vergleichende Studie der der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen perioperativen Vergleichstherapie mit Pembrolizumab identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher zwischen Durvalumab + CTx im Vergleich zu Pembrolizumab + CTx

Tabelle 4-56: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Durvalumab + CTx^a vs. Placebo + CTx^a (AEGEAN)	Pembrolizumab + CTx^a vs. Placebo + CTx^a (KEYNOTE 671)	Indirekter Vergleich Durvalumab + CTx^a vs. Pembrolizumab + CTx^a
	RR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert
UE gesamt	1,01 [0,98;1,05]; 0,5318	1,01 [0,99;1,02]; 0,259	1,00 [0,96;1,04]; 1,0000
SUE	1,12 [0,78;1,62]; 0,5386	1,25 [1,04;1,50]; 0,015	0,90 [0,59;1,35]; 0,6011
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,99 [0,76;1,29]; 0,9298	1,22 [1,08;1,37]; 0,001	0,81 [0,61;1,08]; 0,1565
Therapieabbrüche aufgrund von UE	1,71 [0,97;3,01]; 0,0576	1,47 [1,12;1,92]; 0,005	1,16 [0,62;2,17]; 0,6355
Immunvermittelte SUE	2,22 [0,59;8,32]; 0,2253	4,03 [1,67;9,75]; 0,001	0,55 [0,11;2,70]; 0,4622

Endpunkt	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a (AEGEAN)	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a (KEYNOTE 671)	Indirekter Vergleich Durvalumab + CTx ^a vs. Pembrolizumab + CTx ^a
	RR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert
Immunvermittelte Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,90 [0,49;7,38]; 0,3457	4,37 [1,82;10,49]; <0,001	0,43 [0,09;2,19]; 0,3121
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 Analysepopulation AEGEAN: mSAS (Cisplatin-Population) Analysepopulation KEYNOTE 671: All-Participants-as-Treated Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1-3)			

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigen in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, auf die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse, auf die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, auf die Gesamtrate immunvermittelter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und auf die Gesamtrate immunvermittelter schwerer unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4.3.2.1.3.4 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.

Für den hier vorliegenden indirekten Vergleich wurde auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Dies trifft auch auf Subgruppenanalysen zu. Insbesondere ist in der vorliegenden Datensituation auf Unsicherheiten der Schätzer für das OS der KEYNOTE 671-Studie aufgrund von möglicherweise unzureichenden Folgetherapien (vergleiche Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA: Pembrolizumab (17)) und ein hohes Verzerrungspotenzial für die Schätzer der Sicherheit der AEGEAN-Studie des indirekten Vergleiches hinzuweisen (vergleiche Abschnitt 4.3.2.1.3.3), weshalb in der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz von Subgruppenanalysen abgesehen wurde.

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).

Tabelle 4-57: Quellen zur AEGEAN-Studie

Studiendokumente	CSP Addendum (14) SAP Addendum (13) CSR Addendum (12) Zusatzauswertungen (1)
Publikationen	(7, 38)
Registereinträge	(31, 32)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-58: Quellen zur KEYNOTE 671-Studie

Homepage des G-BA	(2)
Publikationen	(39, 40)
Registereinträge	(33, 34)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.1 <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 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 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.

Für die Bestimmung des medizinischen Nutzens sowie des medizinischen Zusatznutzens von Durvalumab als perioperative Therapie des resezierbaren NSCLC im Vergleich zur zVT Pembrolizumab als perioperative Therapie liegt keine direkt vergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Der Vergleich von Durvalumab + CTx zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zVT Pembrolizumab als perioperative Therapie erfolgt daher auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. (30). Der Brückenkompator ist Placebo +CTx in der neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlung. Für das zu bewertende Arzneimittel wird die AEGEAN-Studie (mITT Cisplatin-Population) und für die zVT die KEYNOTE 671-Studie (ITT-Population) herangezogen.

Die beiden zugrundeliegenden RCT wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit untersucht (Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Die Studien weisen eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren strukturellen Merkmalen auf. Damit eignen sich die beiden Studien für die Ableitung des Zusatznutzens der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der zVT Pembrolizumab als perioperative Therapie.

Sowohl die AEGEAN- als auch die KEYNOTE 671-Studie sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Diese gemäß ICH und GCP durchgeführten RCT der Phase-III entsprechen grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für RCT. Die Qualität und Validität der Studiendaten wurden durch kontinuierliches Monitorieren der Zentren, gezielte Fortbildung des Studienpersonals, Verwendung spezifischer Datenmanagementprozeduren, Audits und Inspektionen sichergestellt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist für beide Studien als niedrig einzustufen. Die Studienqualität ist damit jeweils als hoch anzusehen.

Es wurden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (ereignisfreies Überleben) und unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und immunvermittelten unerwünschten Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial wurde für Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben als niedrig und für unerwünschte Ereignisse als hoch bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3).

Schätzer aus indirekten Vergleichen sind prinzipiell mit höherer Unsicherheit behaftet als Schätzer aus direkten Vergleichen. Auf Grundlage der verfügbaren Evidenz ließe sich, bezogen auf die Wahrscheinlichkeit der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten, sofern keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen. Somit sind die eingeschlossenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens grundsätzlich geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Durvalumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zugelassen zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Im Jahr 2020 erkrankten 34.100 Männer und 22.590 Frauen neu an einem Lungenkarzinom (45). Phänotypisch wird unterschieden zwischen dem NSCLC und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC); der Großteil der Lungenkarzinom-Fälle ist dabei dem NSCLC zuzuordnen. Die Therapie des NSCLC erfolgt stadienabhängig unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Lungenfunktion und Komorbiditäten der Patient:innen. Die individuelle Prognose ist dabei insbesondere vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig, wobei etwa die Hälfte der NSCLC-Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium IV diagnostiziert wird (46). In den frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien I-III erfolgt die Therapie mit kurativem Anspruch. Trotz des kurativen Therapieanspruchs in den frühen NSCLC-Stadien, die vom vorliegenden AWG umfasst sind, ist der Anteil an Patient:innen, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden, hoch (46). So sind im Stadium II über die Hälfte der Patient:innen (61,8%) und im Stadium III bereits ca. drei Viertel der Patient:innen (76,3%) von einem Rezidiv innerhalb von fünf Jahren betroffen (47). Innerhalb der ersten drei Jahre ist das Risiko eines Rezidivs dabei am höchsten (48-51). Auch die postoperativen 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 60% bis 65% im Stadium IIA, 53% bis 56% im Stadium IIB, 15% bis 40% im sehr heterogenen Stadium IIIA und 15% bis 30% im Stadium IIIB verweisen auf einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf an wirksamen und zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten (9).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der perioperativen Therapie mit Durvalumab gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab als zVT erfolgt auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. über den Brückenkomparator Placebo + CTx. Für das zu bewertende Arzneimittel wird die Cisplatin-Population ohne Patient:innen mit EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aus der AEGEAN-Studie und für die zVT die ITT-Population der KEYNOTE 671-Studie herangezogen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die folgenden Endpunkte betrachtet: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der AEGEAN- und KEYNOTE 671-Studie und Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahr- scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
Mortalität				

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahr- scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
Gesamtüber- leben	HR: 0,67 [0,40;1,12]; 0,1283	HR: 0,72 [0,56;0,93]; 0,011	HR: 0,93 [0,52;1,65]; 0,8059	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Morbidität				
Ereignisfreies Überleben (mEFS) ^b	HR: 0,62 [0,38;0,98]; 0,0400 RR: 0,68 [0,47;0,97]; 0,0331	HR: 0,61 [0,51;0,74]; <0,001 RR: 0,73 [0,64;0,82]; <0,001	HR: 1,02 [0,62;1,67]; 0,9489 RR: 0,93 [0,64;1,35]; 0,7098	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
SUE	RR: 1,12 [0,78;1,62]; 0,5386	RR: 1,25 [1,04;1,50]; 0,015	RR: 0,90 [0,59;1,35]; 0,6011	Kein statistisch signifikanter Unterschied, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	RR: 0,99 [0,76;1,29]; 0,9298	RR: 1,22 [1,08;1,37]; 0,001	RR: 0,81 [0,61;1,08]; 0,1565	
Therapieab- brüche aufgrund von UE	RR: 1,71 [0,97;3,01]; 0,0576	RR: 1,47 [1,12;1,92]; 0,005	RR: 1,16 [0,62;2,17]; 0,6355	
Immunver- mittelte SUE	RR: 2,22 [0,59;8,32]; 0,2253	RR: 4,03 [1,67;9,75]; 0,001	RR: 0,55 [0,11;2,70]; 0,4622	
Immunver- mittelte Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	RR: 1,90 [0,49;7,38]; 0,3457	RR: 4,37 [1,82;10,49]; <0,001	RR: 0,43 [0,09;2,19]; 0,3121	
Datenschnitt AEGEAN: 10. Mai 2024 Datenschnitt KEYNOTE 671: 10. Juli 2023 Mortalität und Morbidität: Analysepopulation AEGEAN: mITT-Population (Cisplatin-Population) Analysepopulation KEYNOTE 671: Intention-To-Treat Population Unerwünschte Ereignisse: Analysepopulation AEGEAN: mSAS (Cisplatin-Population) Analysepopulation KEYNOTE 671: All-Participants-as-Treated Population a: Cisplatin + Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin + Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) b: AEGEAN mEFS nach BICR; KEYNOTE 671 mEFS nach Prüfarzt, da nicht nach BICR vorhanden. Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Lokal- oder Fernrezidiv gemäß RECIST 1.1 (ausgenommen neue Primärtumore, die kein NSCLC sind); Tod aus jeglichem Grund; Fortschreiten der Krankheit, das von der Prüfarztin oder vom Prüfarzt während der Operation entdeckt und gemeldet wird und das einen Abschluss der Operation verhindert; Fortschreiten der Krankheit, das eine Operation ausschließt; Keine Operation aufgrund von UE oder				

Endpunkt	Vergleich gegenüber Placebo + CTx ^a Effektschätzer [95%-KI] p-Wert		Adjustierter indirekter Vergleich Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahr- scheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Durvalumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a	Pembrolizumab + CTx ^a vs. Placebo + CTx ^a		
anderen Ereignissen, die eine Operation ausschließen (mit Ausnahme des Fortschreitens der Erkrankung); Operation die mit R1-, R2- oder Rx-Rändern abgeschlossen wird (Therapieversagen). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1-3)				

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt und dessen Verlängerung von grundlegender Bedeutung für die Patient:innen, insbesondere in der hier vorliegenden kurativen Therapiesituation. (4-6).

Das Risiko zu versterben war im Durvalumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm der AEGEAN-Studie numerisch um 33,0% reduziert (HR [95%-KI]: 0,67 [0,40;1,12]; p=0,1283), der Behandlungseffekt war statistisch nicht signifikant.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben (HR [95%-KI]: 0,93 [0,52;1,65]; p=0,8059).

Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben (mEFS) beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Ereignisses, das für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes steht und ist somit im vorliegenden AWG als direkt patientenrelevant zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

In der AEGEAN-Studie lag für das ereignisfreie Überleben ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) vor (HR [95%-KI]: 0,62 [0,38;0,98]; p=0,0400). Das Risiko war unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo + CTx (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) um 38% reduziert. Für das relative Risiko zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (RR [95%-KI]: 0,68 [0,47;0,97]; p=0,0331).

Das Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für das ereignisfreie Überleben (HR [95%-KI]: 1,02 [0,62;1,67]; p=0,9489; RR [95% KI]: 0,93 [0,64; 1,35]; p=0,7098).

Sicherheit

Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Ereignisse können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und damit zu einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen.

Hinsichtlich der UE in der AEGEAN-Studie zeigten sich unter der perioperativen Therapie mit Durvalumab in keiner der Gesamtraten-Kategorien statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Kontrollarm.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der perioperativen Therapie mit Durvalumab und der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigte in Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (SUE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 sowie immunvermittelten SUE und immunvermittelte UE mit CTCAE Grad ≥ 3) teils deutliche numerische Vorteile für die Behandlung mit Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab, welche insgesamt jedoch nicht statistisch signifikant waren (SUE: RR [95%-KI]: 0,90 [0,59;1,35]; $p=0,6011$; UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : RR [95%-KI]: 0,81 [0,61;1,08]; $p=0,1565$; immunvermittelte SUE: RR [95%-KI]: 0,55 [0,11;2,70]; $p=0,4622$; immunvermittelte UE mit CTCAE Grad ≥ 3 : RR [95%-KI]: 0,43 [0,09;2,19]; $p=0,3121$). Bei den Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Durvalumab und der Behandlung mit Pembrolizumab (RR [95%-KI]: 1,16 [0,62;2,17]; $p=0,6355$).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

In der zulassungsbegründenden und dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie AEGEAN zeigen sich die Vorteile einer neoadjuvanten Immuntherapie mit Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Durvalumab gegenüber einer rein neoadjuvanten Chemotherapie bei NSCLC-Patient:innen in den frühen sowie lokal fortgeschrittenen, resezierbaren Stadien IIA-IIIB (N2). So konnte durch die Hinzunahme von Durvalumab in der Neoadjuvanz und die Weiterführung als Monotherapie in der Adjuvanz die Zeit bis zum Rückfall oder Fortschreiten der Erkrankung (ereignisfreies Überleben) signifikant verlängert werden. Dabei zeigte sich eine gute Verträglichkeit und es bestätigte sich das bereits aus anderen Indikationen bekannte Sicherheitsprofil der Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie auch in der perioperativen Behandlungssituation.

Unter Berücksichtigung dieser Effekte hat die ESMO die Behandlung mit Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Neoadjuvanz) gefolgt von Durvalumab als Monotherapie (Adjuvanz) mit A in der MCBS bewertet, was dem höchsten Bewertungsgrad und somit einer substanziellen Verbesserung in der kurativen Therapiesituation entspricht (8).

Eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation bei den frühen NSCLC-Stadien kann durch die Hinzunahme von Immuntherapeutika wie Checkpoint-Inhibitoren als weitere Therapieoption erreicht werden. Das Ziel besteht darin, mithilfe dieser zielgerichteten

Therapien eine Reduktion der Rückfallraten und eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer gut verträglichen Therapie bestmöglich zu erhalten (9).

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab zeigten einen numerischen, jedoch nicht statistisch signifikanten Vorteil für Durvalumab im Gesamtüberleben. In den Analysen zum ereignisfreien Überleben konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wohingegen sich bei der Sicherheit teils deutliche numerische, wenn auch nicht statistisch signifikante Vorteile von Durvalumab im Vergleich zu Pembrolizumab bei den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden sowie immunvermittelten UE zeigten.

Die perioperative Therapie mit Durvalumab adressiert den dringenden Bedarf nach weiteren wirkungsvollen Therapieoptionen für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen und ist in der Lage die Prognose der betroffenen Patient:innen im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie in der neoadjuvanten Behandlung zu verbessern.

Gegenüber der zVT Pembrolizumab + Chemotherapie als neoadjuvante Gabe gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie in der Adjuvanz wird ein **Zusatznutzen nicht beansprucht**.

In der Gesamtschau leistet Durvalumab als Teil der neuen perioperativen Behandlungsmöglichkeiten einen bedeutenden Beitrag, Patient:innen in der kurativen Behandlungssituation nach Operation eine Chance auf langfristige Tumorfreiheit bzw. Heilung zu ermöglichen. Somit ist Durvalumab der einzige Immuncheckpoint-Inhibitor, der sowohl für das resezierbare als auch nicht operable NSCLC (Stadium III) in der kurativen Therapiesituation als auch für die Behandlung in der palliativen Therapiesituation zugelassen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Zur Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens der perioperativen Therapie mit Durvalumab im Vergleich zur perioperativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine direktvergleichende Studie vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Zur Identifizierung potenzieller Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich von Durvalumab als perioperative Therapie gegenüber der zVT eignen, wurde eine systematische Literatur- und Registerrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1). Auf der Seite des zu bewertenden Arzneimittels wurde in dieser Recherche die AEGEAN-Studie identifiziert, auf der Seite der zVT die KEYNOTE 671-Studie.

Die für die indirekten Vergleiche identifizierten Studien wurden hinsichtlich der Ähnlichkeit bezogen auf das Studiendesign und die Patientencharakteristika bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.1.2.2).

Ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher konnte für die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) 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. AstraZeneca GmbH. Zusatzanalysen zur Studie AEGEAN (D9106C00001). 2025.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) - Modul 4A - Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7666/2024_04_19_Modul4A_Pembrolizumab.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
3. AstraZeneca GmbH. Zusatzanalysen zum indirekten Vergleich der Studien AEGEAN und KEYNOTE 671. 2025.
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf [Zugriff am: 04.06.2025]
6. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]

7. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672-84.
8. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard: Durvalumab (AEGEAN). 2025. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=465-1>. [Zugriff am: 04.06.2025]
9. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Frost N, et al. DGHO-Leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung - Dossiererstellung. 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>. [Zugriff am: 04.06.2025]
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7668/2024-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-1059.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
12. AstraZeneca AB. Clinical Study Report: A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). 2024.
13. AstraZeneca AB. Statistical Analysis Plan - A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Subjects with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). 2024.
14. AstraZeneca AB. Clinical Study Protocol - A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). 2023.
15. 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: 04.06.2025]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. März 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
18. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13(S2):19-21.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V - Beratungsanforderung 2022-B-217 - Durvalumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2022.
20. Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martí C, Schumacher JR, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*. 2016;102:108-17.
21. Sekihara K, Hishida T, Yoshida J, Oki T, Omori T, Katsumata S, et al. Long-term survival outcome after postoperative recurrence of non-small-cell lung cancer: who is 'cured' from postoperative recurrence? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(3):522-8.
22. Sonoda D, Matsuura Y, Kondo Y, Ichinose J, Nakao M, Ninomiya H, et al. Characteristics of surgically resected non-small cell lung cancer patients with post-recurrence cure. *Thorac Cancer*. 2020;11(11):3280-8.
23. West H, Hu X, Chirovsky D, Walker MS, Wang Y, Kaushiva A, et al. Clinical and economic impact of recurrence in early-stage non-small-cell lung cancer following complete resection. *Future Oncol*. 2023;19(20):1415-27.
24. 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;29(7):749-57.
25. Lee Y-H, Hu C-C, Humphris G, Huang I-C, You K-L, Jhang S-Y, et al. Screening for fear of cancer recurrence: instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1101-8.
26. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):233-41.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6451/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
28. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 3-Structure and Content of Clinical Study Reports. 1996. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
29. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. 2002. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
30. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
31. ClinicalTrials.gov. NCT03800134 - Titel: A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer

- (AEGEAN). 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03800134>. [Zugriff am: 04.06.2025]
32. EU-CTR. 2018-002997-29 - Titel: A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002997-29/DE>. [Zugriff am: 04.06.2025]
33. ClinicalTrials.gov. NCT03425643: Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>. [Zugriff am: 04.06.2025]
34. EU-CTR. 2017-001832-21 - Titel: 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). 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001832-21/DE>. [Zugriff am: 04.06.2025]
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant). Addendum zum Projekt A24-46 (Dossierbewertung). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7820/2024-10-17_Addendum-IQWiG_Pembrolizumab_D-1059.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant). 2. Addendum zum Projekt A24-46. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7821/2024-10-17_Addendum-2-IQWiG_Pembrolizumab_D-1059.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6864/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
38. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. Clin Lung Cancer. 2022;23(3):e247-e51.
39. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2024;404(10459):1240-52.
40. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(6):491-503.

41. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report KEYTRUDA®. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2025]
42. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Assessment report IMFINZI®. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-004771-ii-0064-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 11.07.2025]
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie, Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9824/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-921_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
45. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020 - 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node. [Zugriff am: 04.06.2025]
46. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL1_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
47. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2008.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Osimertinib (D-701). Stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-713/2021-11-08_Wortprotokoll_Osimertinib_D-701.pdf. [Zugriff am: 04.06.2025]
49. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, Hollis D, Marks LB, Kelsey CR. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. J Thorac Oncol. 2010;5(2):211-4.

50. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol.* 2012;7(4):723-30.
51. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim YH, Kim DK, Park SI, et al. Various recurrence dynamics for non-small cell lung cancer depending on pathological stage and histology after surgical resection. *Transl Lung Cancer Res.* 2022;11(7):1327-36.
52. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Pharmacology and pharmacotherapeutics.* 2010;1(2):100-7.

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.: „1980-2010 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	1974-2016 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	27.05.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 May 22	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	636605
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	220920
3	exp lung adenocarcinoma/ or exp squamous cell lung carcinoma/	73836
4	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	693009
5	1 or 2 or 3 or 4	1191583
6	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	14825
7	1428935-60-7.rn.	13950
8	6 or 7	14825
9	exp cisplatin/ or exp carboplatin/	292832
10	(carboplatin or cisplatin).mp .	304755
11	9 or 10	304755
12	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp	2609182
13	5 and 8 and 11 and 12	619

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	27.05.2025	
Zeitsegment	1946 to May 23, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	296625
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	117821
3	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	603579
4	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	499088
5	1 or 2 or 3 or 4	999725
6	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	2328
7	exp cisplatin/ or exp carboplatin	71468
8	(carboplatin or cisplatin).mp.	108414
9	7 or 8	108414
10	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1256764
11	5 and 6 and 9 and 10	24

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.05.2025	
Zeitsegment	April 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	12250
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	18420
3	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	15002
4	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	26753
5	1 or 2 or 3 or 4	50853
6	(Durvalumab or IMFINZI* or MEDI4736 or MEDI 4736 or MEDI-4736).mp.	1483
7	exp cisplatin/ or exp carboplatin/	8844
8	(carboplatin or cisplatin).mp.	23177
9	7 or 8	23177
10	5 and 6 and 9	174

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-A1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.05.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 May 22	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lung tumor/	636605
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	220920
3	exp lung adenocarcinoma/ or exp squamous cell lung carcinoma/	73836
4	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	693009
5	1 or 2 or 3 or 4	1191583
6	exp pembrolizumab/	49800
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rn.	51674
8	6 or 7	51674
9	exp cisplatin/ or exp carboplatin/	292832
10	(carboplatin or cisplatin).mp.	304755
11	9 or 10	304755
12	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	2609182
13	5 and 8 and 11 and 12	1262

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	27.05.2025	
Zeitsegment	1946 to May 22, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	296533
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	117775
3	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	603456
4	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	498972
5	1 or 2 or 3 or 4	999495
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	12004
7	exp cisplatin/ or exp carboplatin	71458
8	(carboplatin or cisplatin).mp.	108389
9	7 or 8	108389
10	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1255982
11	5 and 6 and 9 and 10	94

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	27.05.2025	
Zeitsegment	April 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lung Neoplasms/	12250
2	(nscle or non small cell* or non?small cell*).mp.	18420
3	exp Adenocarcinoma/ or exp Carcinoma, Squamous Cell/	15002
4	(adenocar#inom* or squamous or non squamous or non?squamous).mp.	26753
5	1 or 2 or 3 or 4	50853
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3919
7	exp cisplatin/ or exp carboplatin/	8844
8	(carboplatin or cisplatin).mp.	23177
9	7 or 8	23177
10	5 and 6 and 9	600

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	27.05.2025	
Suchstrategie	Condition or disease:	(lung cancer OR lung carcinoma OR NSCLC OR non-small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR adenocarcinoma lung OR squamous cell lung carcinoma OR squamous cell lung cancer)
	Intervention/treatment:	(Durvalumab OR IMFINZI OR MEDI4736 OR (MEDI 4736) OR MEDI-4736) AND (cisplatin OR carboplatin)
Treffer	112	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	27.05.2025	
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous) AND (Durvalumab OR IMFINZI OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (cisplatin OR carboplatin)	
Treffer	37	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Die Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel entspricht der Suchstrategie nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Anhang 4-B1.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	27.05.2025	
Suchstrategie	Condition or disease:	(lung cancer OR lung carcinoma OR NSCLC OR nonsmall cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR adenocarcinoma lung OR squamous cell lung carcinoma OR squamous cell lung cancer)
	Intervention/treatment:	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) AND (cisplatin OR carboplatin)
Treffer	207	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	26.05.2025	
Suchstrategie	((lung cancer) OR NSCLC OR adenocarcinoma OR squamous) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475) AND (cisplatin OR carboplatin)	
Treffer	86	

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen (siehe Abbildung 1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen Abbildung 3.

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es wurden keine Treffer auf Volltext-Ebene ausgeschlossen Abbildung 4.

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	112	112 (Nr. 1 – 112)	0
EU-CTR	37	37 (Nr. 113 – 149)	0
Summe	149	149	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01993810	Phase III Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemoradiotherapy for Inoperable Stage II-IIIB NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01993810	Andere Population
2.	NCT02264678	A Modular Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ceralasertib in Combination With Cytotoxic Chemotherapy and/or DNA Damage Repair/Novel Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies.. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02264678	Andere Intervention
3.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)(MYSTIC). ClinicalTrials.gov. 7-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02453282	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02492867	A Pilot Study of Response-Driven Adaptive Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02492867	Andere Population
5.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02542293	Andere Population
6.	NCT02572843	Anti-PD-L1 Antibody MEDI4736 in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). A Multicenter Single-arm Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02572843	Anderer Studientyp
7.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02658214	Andere Population
8.	NCT02899195	Open Label, Phase II Study of Anti - Programmed Death - Ligand 1 Antibody, Durvalumab (MEDI4736), in Combination With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Unresectable Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02899195	Andere Population
9.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02937818	Andere Population
10.	NCT03003962	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With PD-L1-High Expression Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03003962	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03043872	Andere Population
12.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03057106	Andere Population
13.	NCT03141359	LCI-LUN-NSC-SBRT-001: Phase II Prospective Trial of Primary Lung Tumor Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Concurrent Mediastinal Chemoradiation and Adjuvant Immunotherapy for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03141359	Anderer Studientyp
14.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03164616	Andere Population
15.	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03345810	Andere Population
16.	NCT03421353	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and Subsequently in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03421353	Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03509012	Andere Population
18.	NCT03519971	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC (Stage III) (PACIFIC2). ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03519971	Andere Population
19.	NCT03585998	Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) Maintenance Therapy After Concurrent Chemoradiation Therapy With Durvalumab (MEDI4736) for Limited Disease-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03585998	Andere Population
20.	NCT03694236	Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in Resectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03694236	Anderer Studientyp
21.	NCT03775486	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab Plus Olaparib Combination Therapy Compared With Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients Whose Disease Has Not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy With Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION). ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03775486	Andere Population
22.	NCT03800134	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03800134	Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
23.	NCT03819465	A Phase IB, Open-Label, Multi-Center Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab and/or Novel Oncology Therapies, With or Without Chemotherapy, for First-Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MAGELLAN). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03819465	Andere Population
24.	NCT03840902	A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 With Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 Versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03840902	Andere Population
25.	NCT03871153	A Phase II Study of Concurrent Chemoradiation Plus Durvalumab (MEDI4736) Followed by Surgery Followed by Adjuvant Durvalumab (MEDI4736) in Medically Operable Patients With Surgically Resectable Stage III (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03871153	Anderer Studientyp
26.	NCT03916419	A Single-Arm Phase II Study With a Safety Lead-in of Magnetic Resonance-Guided Hypofractionated Adaptive Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy and Consolidation Durvalumab for Inoperable Stage IIB, IIIA, and Select IIIB and IIIC Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03916419	Andere Population
27.	NCT03944772	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03944772	Andere Population
28.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03963414	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
29.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03965468	Andere Population
30.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03994393	Andere Population
31.	NCT04062708	CHIO3 Trial: CHemotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitor for Operable Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04062708	Anderer Studientyp
32.	NCT04092283	Randomized Phase III Trial of MEDI4736 (Durvalumab) as Concurrent and Consolidative Therapy or Consolidative Therapy Alone for Unresectable Stage 3 NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04092283	Andere Population
33.	NCT04105270	A Randomized Double Blind Phase II Trial of Restorative Microbiota Therapy (RMT) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) and Chemotherapy in Untreated Patients With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04105270	Andere Population
34.	NCT04163432	A Randomized, Phase II Study of Staggered, Chemo-Immunotherapy With Durvalumab, MEDI4736 Pemetrexed and Carboplatin (PC) for Metastatic Non-Squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04163432	Andere Population
35.	NCT04230408	Intensified Chemo-immuno-radiotherapy With Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-Small Cell Lung Cancers (NSCLCs): a Brazilian Single Arm Phase II Study (PACIFIC BRAZIL). ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230408	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36.	NCT04255836	A Pilot Study of Durvalumab Combined With Chemotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04255836	Andere Population
37.	NCT04262869	Phase 2 Study of Platinum-Based Chemotherapy in Combination With Durvalumab (MEDI 4736) for NSCLC in Patients With a Poor Performance Status and the Elderly. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262869	Anderer Studientyp
38.	NCT04287894	A Phase Ib, Open-label, Single-center Study to Assess the Safety of Cancer-immunotherapy Induction With Tremelimumab and Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy and/or Resection in the Treatment of Locally Advanced NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04287894	Anderer Studientyp
39.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04334759	Andere Population
40.	NCT04364048	Induction Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04364048	Andere Population
41.	NCT04372927	Adaptive-Dose to Mediastinum With Immunotherapy (Durvalumab MEDI4736) and Radiation in Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04372927	Anderer Studientyp
42.	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. 7-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04380636	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	NCT04397003	Phase II Study of a Personalized Neoantigen Vaccine in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04397003	Andere Population
44.	NCT04449861	An Open Label, Multicenter Study of First-Line Durvalumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Chinese Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (Oriental). ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04449861	Andere Population
45.	NCT04465968	Efficacy and Safety of Durvalumab Before and After Operation or Durvalumab as Maintenance Therapy After Chemoradiotherapy Against Superior Sulcus Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04465968	Anderer Studientyp
46.	NCT04470674	Randomized Phase II Study of Durvalumab or Durvalumab Plus Chemotherapy in Kras Mutation Positive and PD-L1 High ($\geq 50\%$) NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04470674	Andere Population
47.	NCT04472949	Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC). A Multicenter Single Arm Open Label Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04472949	Andere Population
48.	NCT04517526	Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib : A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04517526	Andere Population
49.	NCT04585477	Adjuvant ctDNA-Adapted Personalized Treatment in Early Stage NSCLC (ADAPT-E). ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585477	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	NCT04585490	Personalized Escalation of Consolidation Treatment Following Chemoradiotherapy and Immunotherapy in Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585490	Andere Population
51.	NCT04602533	A Phase II Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and Concomitant Radiotherapy Combined with Durvalumab Followed by Maintenance Therapy with Durvalumab Versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and Concomitant Radiotherapy in Patients with Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04602533	Andere Population
52.	NCT04610684	Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04610684	Andere Population
53.	NCT04612751	A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Immunotherapy With or Without Carboplatin in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04612751	Anderer Studientyp
54.	NCT04646837	Mechanism of Response to IMFINZI Neoadjuvant Therapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Based on Multiple-omics Models. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04646837	Anderer Studientyp
55.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy Agents in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Overexpression (OE) (DESTINY-Lung03). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04686305	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56.	NCT04699838	A Phase II Study of Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) and Ceralasertib (AZD6738) in Treatment Naïve Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-363. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04699838	Andere Population
57.	NCT04712903	A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination With Platinum-Etoposide for Untreated Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO).. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712903	Andere Population
58.	NCT04728230	A Phase I/II Trial of PARP Inhibition, Radiation, and Immunotherapy in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) - PRIO Trial. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04728230	Andere Population
59.	NCT04745689	A Phase II Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD2811 and Durvalumab Combination as Maintenance Therapy After Induction With Platinum-Based Chemotherapy Combined With Durvalumab, for the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04745689	Andere Population
60.	NCT04762030	Neoadjuvant Durvalumab/Anlotinib /Chemotherapy Plus Curative Resection in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer : A Single-arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04762030	Anderer Studientyp
61.	NCT04765709	BRIDGE Trial: Phase II Trial of durvalumaB and chemotheRapy Induction Followed by Durvalumab and Radiotherapy in larGe volumE Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04765709	Andere Population
62.	NCT04774380	A Phase IIIB, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination With Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04774380	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	NCT04866017	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Versus Durvalumab in Patients With Locally Advanced, Unresectable, PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Not Progressed After Concurrent Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04866017	Andere Population
64.	NCT04870112	A Phase 1/2a, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Subcutaneous Durvalumab in Patients With Non-Small Cell and Small Cell Lung Cancer - SCoPe-D1. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04870112	Andere Population
65.	NCT04892953	Local Consolidative Therapy (LCT) and Durvalumab (MEDI4736) for Oligoprogressive and Polyprogressive Stage III NSCLC After Chemoradiation and Anti-PD-L1 Therapy (ENDURE). ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04892953	Anderer Studientyp
66.	NCT04905316	Phase I/II Study of Canakinumab With Chemoradiation and Durvalumab for Unresected Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHORUS). ClinicalTrials.gov. 5-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04905316	Andere Population
67.	NCT04951115	Phase II Trial of Platinum-Etoposide Chemotherapy and Durvalumab (MEDI4736) With Sub-Ablative SBRT in Patients With Newly Diagnosed Stage IV Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04951115	Andere Population
68.	NCT04982549	A Prospective Study to Evaluate the Safety of Concurrent Durvalumab (MEDI4736) With Chemoradiation Therapy (CRT) Followed by Durvalumab for Chinese Unresectable Stage III Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) . ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04982549	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
69.	NCT04992780	A Randomized Phase II Trial of Hypo-fractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Utilizing 2.5 Gy/Fraction Versus (VS) Standard-Fractionated IMRT, Concurrent With Carboplatin/Paclitaxel and Followed by Consolidation Durvalumab, for Subjects With Stage 2A/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04992780	Andere Intervention
70.	NCT05034133	Durvalumab With Chemotherapy Followed by Sequential Radiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer: A Single-arm Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05034133	Andere Population
71.	NCT05061550	A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061550	Andere Intervention
72.	NCT05068232	A Phase II Trial of Durvalumab and Ablative Radiation in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (DARES). ClinicalTrials.gov. 8-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05068232	Andere Population
73.	NCT05092412	A First-line Multi-center, Single-arm Exploratory Study Using Low-dose Radiotherapy (LDRT) Combined With Durvalumab (MEDI4736), Etoposide, and Cisplatin/Carboplatin for Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092412	Andere Population
74.	NCT05128630	An Open-label, Multi-center, Phase 2 Study of Chemo-immunotherapy Followed by Reduced-dose Hypo-fractionated RT and Maintenance Immunotherapy for Stage III Unresectable Non -Small-cell Lung Carcinoma (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05128630	Andere Population
75.	NCT05136846	A Phase I Trial Targeting Mitochondrial Metabolism With Papaverine in Combination With Chemoradiation for Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05136846	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	NCT05157542	A Phase Ib Trial on the Safety and Feasibility of Neoadjuvant Low Dose Radiation, Chemotherapy and Durvalumab for Potentially Resectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05157542	Anderer Studientyp
77.	NCT05161533	CASPIAN-RT Trial: Hypofractionated Consolidative Radiation Therapy After Durvalumab (MEDI4736) Plus Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05161533	Andere Population
78.	NCT05198830	A Phase 2 Randomized Study of the BER Inhibitor TRC102 in Combination With Standard Pemetrexed-Platinum-Radiation in Stage III Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05198830	Andere Intervention
79.	NCT05206812	Window of Opportunity Trial of Durvalumab (MEDI4736) to Identify Immune Dynamics in Operable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MIRACLE). ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206812	Anderer Studientyp
80.	NCT05223647	Randomized Phase III Trial Investigating the Survival Benefit of Adding Thoracic Radiotherapy to Durvalumab (MEDI4736) Immunotherapy Plus Chemotherapy in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223647	Andere Population
81.	NCT05245994	An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) + Olaparib as Maintenance Therapy in Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05245994	Andere Population
82.	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. 5-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05298423	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	NCT05361395	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of First-Line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung (DeLLphi-303). ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05361395	Andere Population
84.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383001	Andere Population
85.	NCT05403723	A Phase 1b Trial of Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy in Combination With Durvalumab (MEDI4736), Platinum, and Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05403723	Andere Population
86.	NCT05484583	Prospective Phase ii Clinical Study of the Efficacy and Safety of Durvalumab Combined With Consolidation Radiotherapy After First-line Treatment With Platinum-containing Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer With Oligometastases (1-5 Lesions). ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05484583	Andere Population
87.	NCT05572476	Lurbinectedin Combined With Durvalumab in Pre-treated Patients With Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572476	Andere Population
88.	NCT05624996	Phase III Prospective Randomized Trial of Primary Lung Tumor Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Concurrent Mediastinal Chemoradiation for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05624996	Andere Population
89.	NCT05668767	Multi-centered, Single-arm, Phase II Study on Surufatinib in Combination of Durvalumab and Etoposide and Carboplatin/Cisplatin in the Firstly-line Treatment of Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05668767	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	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. 2-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05687266	Andere Population
91.	NCT05742607	Official Title: A Phase II Multicenter, Open Label, Non-randomized Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment With IPH5201 and Durvalumab in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIA) Non-Small Cell Lung Cancer (MATISSE). ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05742607	Anderer Studientyp
92.	NCT05796089	A Phase II Study of Platinum and Etoposide Chemotherapy, Durvalumab With Thoracic Radiotherapy in the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05796089	Andere Population
93.	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. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05834413	Andere Intervention
94.	NCT05856695	A Phase II Study Assessing the Efficacy of Etoposide Free Chemotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in First Line Extensive Disease Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05856695	Andere Population
95.	NCT05903092	A Phase II Trial of MOnaliZumab in Combination With durvAlumab (MEDI4736) Plus Platinum-based chemotheRapy for First-line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MOZART). ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05903092	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT05911308	A Pilot Window of Opportunity Study Evaluating Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy Followed by Evaluation of Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy and Abequolixron (RGX-104) in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05911308	Anderer Studientyp
97.	NCT05932199	Combination of Induction Durvalumab and Tremelimumab Alone Versus Durvalumab and Tremelimumab With Chemotherapy for Potentially Resectable Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05932199	Andere Population
98.	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. 4-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06008093	Andere Population
99.	NCT06031597	Radiotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) as Treatment for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Failing Induction Immuno-chemotherapy: a Prospective, Real-world Cohort Study.. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06031597	Andere Population
100.	NCT06077500	DAREON™-8: A Phase I, Open-label, Dose Escalation and Expansion Trial of Repeated Intravenous Infusions of BI 764532 Combined With Standard of Care (Platinum, Etoposide, and Anti-PD-L1) in Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06077500	Andere Population
101.	NCT06124118	A Feasibility Study to Evaluate the Addition of Tumor Treating Fields to Treatment of Locally Advanced Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06124118	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
102.	NCT06371482	Durvalumab Combined With Chemoradiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06371482	Anderer Studientyp
103.	NCT06393816	A Multicenter Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Combination of Durvalumab With Etoposide and Platinum as First Line Treatment in Patients With Large-cell Neuroendocrine Carcinomas (LCNECs) of the Lung. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393816	Anderer Studientyp
104.	NCT06418087	A Multicenter Phase II, Single Arm Study of Durvalumab (MEDI 4736) With Carboplatin Plus Etoposide for 4 Cycles Followed by Durvalumab Maintenance in Patients With Metastatic Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma (LCNEC). ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06418087	Anderer Studientyp
105.	NCT06419179	A Multicenter Phase II Trial of Maintenance Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib (AZD2281) After Standard 1st Line Treatment (Carboplatin/Cisplatin, Etoposide, Durvalumab) in Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Extensive Disease (ED) Small-cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06419179	Anderer Studientyp
106.	NCT06463665	A Randomized Phase 2 Study Assessing the Efficacy and Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec Followed by Platinum-doublet Chemotherapy + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor Compared With Docetaxel in Patients With NSCL Cancer After First Progression While on Front-line Immune Checkpoint Inhibitor-based Maintenance. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463665	Anderer Studientyp
107.	NCT06464068	AGNOSTIC THERAPY IN A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY IN FIRST-LINE TREATMENT OF DURVALUMAB IN ASSOCIATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN AND ETOPOSIDE IN PATIENTS AFFECTED BY EXTENSIVE STAGE - EXTRAPULMONARY SMALL CELL CARCINOMA. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06464068	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108.	NCT06484491	Radiotherapy Dose Escalation Using Intensity-modulated Proton Therapy for Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06484491	Andere Intervention
109.	NCT06667908	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of JNJ-90301900 in Combination With Chemoradiation Followed by Durvalumab in Locally Advanced and Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06667908	Andere Population
110.	NCT06694454	Phase I/II Study of Neoadjuvant Inhaled Azacytidine With Platinum-Based Chemotherapy and Durvalumab (MEDI4736) - a Combined Epigenetic-Immunotherapy (AZA-AEGEAN) Regimen for Operable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 5-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06694454	Anderer Studientyp
111.	NCT06717243	A Prospective Observational Study on Genomic and Methylation Signatures in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Metastatic Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Undergoing Chemo-Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06717243	Anderer Studientyp
112.	NCT06869239	Prediction of Response to PD-L1 Inhibitor After Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Using Multi-omics-based Liquid Biopsy. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06869239	Anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
113.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
114.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	Andere Population
115.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	Andere Population
116.	2018-001375-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients with PD-L1-High Expression Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001375-21	Andere Population
117.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	Andere Population
118.	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000920-81	Andere Population
119.	2016-003963-20	Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003963-20	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
120.	2017-004397-34	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (Stage III) (PACIFIC2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004397-34	Andere Population
121.	2018-003460-30	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab plus Olaparib Combination Therapy Compared with Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients whose Disease has not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy with Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003460-30	Andere Population
122.	2018-002997-29	A Phase III, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002997-29	Andere Vergleichstherapie
123.	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	Andere Population
124.	2020-001050-22	A Phase II randomized Study to evaluate the efficacy and safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy combined with Durvalumab followed by Maintenance Therapy with Durvalumab versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy in Patients with limited disease Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001050-22	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
125.	2020-002328-35	A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination with Platinum-Etoposide for Untreated Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002328-35	Andere Population
126.	2020-005537-32	A Phase IIb, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination with Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005537-32	Andere Population
127.	2020-004656-14	Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Plus Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) Followed by Ociperlimab Plus Tislelizumab or Tislelizumab Plus cCRT Followed by Tislelizumab Versus cCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004656-14	Andere Population
128.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	Andere Population
129.	2022-001114-19	Lurbinectedin combined with durvalumab (MEDI 4736) in pre-treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001114-19	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
130.	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: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	Andere Population
131.	2014-003389-26	Phase III randomised controlled trial Comparing Alternative Regimens for escalating treatment of intermediate and high-risk oropharyngeal cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003389-26	Andere Population
132.	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003589-10	Andere Population
133.	2017-000086-74	A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck "UPSTREAM". EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000086-74	Andere Population
134.	2017-000577-36	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36	Andere Population
135.	2017-000580-32	Cabozantinib plus Durvalumab in patients with advanced and chemotherapy-treated bladder carcinoma, of urothelial and non-urothelial histology: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm proof-of-concept trial: ARCADIA study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000580-32	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
136.	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	Andere Population
137.	2018-000414-38	Frail-Immune (GORTEC-2018-03) - A multicenter, prospective, single arm phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of Durvalumab with carboplatin and paclitaxel as first line treatment in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck not eligible to standard chemotherapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000414-38	Andere Population
138.	2018-001155-13	A Phase III, Randomized, Open-Label Study Investigating the Addition of Durvalumab to an Anthracycline-Taxane based Chemotherapy in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001155-13	Andere Population
139.	2018-003048-22	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003048-22	Andere Population
140.	2019-000308-13	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000308-13	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
141.	2019-001222-98	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001222-98	Andere Intervention
142.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	Andere Population
143.	2020-001001-22	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN) NOTE. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001001-22	Andere Population
144.	2020-001028-32	Safety and Efficacy of Neoadjuvant immunotherapy with Durvalumab (MEDI 4736) in combination with neoadjuvant chemotherapy (Gemcitabin/Cisplatin or Gemcitabin/Carboplatin) in patients with operable, high-risk, localized urothelial carcinoma of the upper urinary tract.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001028-32	Andere Population
145.	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: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	2021-005487-22	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study evaluating efficacy and safety of inupadenant in combination with carboplatin and pemetrexed in adults with nonsquamous non-small cell lung cancer who have progressed on immunotherapy.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005487-22	Andere Population
147.	2021-005920-39	A phase II study of durvalumab (MEDI 4736) maintenance in frail limited disease small cell lung cancer patients after thoracic chemoradiotherapy (CRT). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005920-39	Andere Population
148.	2022-002680-30	A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPIONBreast03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002680-30	Andere Population
149.	2022-003787-24	Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization and combined biological therapy (Single arm, multicenter phase II study investigating the efficacy and safety of a novel therapeutic scheme in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003787-24	Andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	112	111 (Nr. 1 – 111)	1
EU-CTR	37	36 (Nr. 112 – 147)	1
Summe	149	147	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01993810	Phase III Randomized Trial Comparing Overall Survival After Photon Versus Proton Chemoradiotherapy for Inoperable Stage II-IIIB NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01993810	Andere Population
2.	NCT02264678	A Modular Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ceralasertib in Combination With Cytotoxic Chemotherapy and/or DNA Damage Repair/Novel Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies.. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02264678	Andere Intervention
3.	NCT02453282	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)(MYSTIC).. ClinicalTrials.gov. 7-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02453282	Andere Population
4.	NCT02492867	A Pilot Study of Response-Driven Adaptive Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02492867	Andere Population
5.	NCT02542293	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02542293	Andere Population
6.	NCT02572843	Anti-PD-L1 Antibody MEDI4736 in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). A Multicenter Single-arm Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02572843	Anderer Studientyp

7.	NCT02658214	A Phase Ib Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With First-Line Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02658214	Andere Population
8.	NCT02899195	Open Label, Phase II Study of Anti - Programmed Death - Ligand 1 Antibody, Durvalumab (MEDI4736), in Combination With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Unresectable Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02899195	Andere Population
9.	NCT02937818	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02937818	Andere Population
10.	NCT03003962	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients With PD-L1-High Expression Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03003962	Andere Population
11.	NCT03043872	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients With Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03043872	Andere Population
12.	NCT03057106	A Randomized Trial of Durvalumab and Tremelimumab ± Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic (Stage IV) Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03057106	Andere Population
13.	NCT03141359	LCI-LUN-NSC-SBRT-001: Phase II Prospective Trial of Primary Lung Tumor Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Concurrent Mediastinal Chemoradiation and Adjuvant Immunotherapy for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03141359	Anderer Studientyp

14.	NCT03164616	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03164616	Andere Population
15.	NCT03345810	Durvalumab (MEDI4736) in Frail and Elder Patients With Metastatic NSCLC (DURATION). ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03345810	Andere Population
16.	NCT03421353	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD9150 Plus Durvalumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced, Solid Tumours and Subsequently in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03421353	Andere Intervention
17.	NCT03509012	A Phase I Multicenter Study of Immunotherapy in Combination With Chemoradiation in Patients With Advanced Solid Tumors (CLOVER). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03509012	Andere Population
18.	NCT03519971	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC (Stage III) (PACIFIC2). ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03519971	Andere Population
19.	NCT03585998	Phase II Trial of Durvalumab (MEDI4736) Maintenance Therapy After Concurrent Chemoradiation Therapy With Durvalumab (MEDI4736) for Limited Disease-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03585998	Andere Population
20.	NCT03694236	Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in Resectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03694236	Anderer Studientyp

21.	NCT03775486	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab Plus Olaparib Combination Therapy Compared With Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients Whose Disease Has Not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy With Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION). ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03775486	Andere Population
22.	NCT03819465	A Phase IB, Open-Label, Multi-Center Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab and/or Novel Oncology Therapies, With or Without Chemotherapy, for First-Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MAGELLAN). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03819465	Andere Population
23.	NCT03840902	A Multicenter, Double Blind, Randomized, Controlled Study of M7824 With Concurrent Chemoradiation Followed by M7824 Versus Concurrent Chemoradiation Plus Placebo Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03840902	Andere Population
24.	NCT03871153	A Phase II Study of Concurrent Chemoradiation Plus Durvalumab (MEDI4736) Followed by Surgery Followed by Adjuvant Durvalumab (MEDI4736) in Medically Operable Patients With Surgically Resectable Stage III (N2) Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03871153	Anderer Studientyp
25.	NCT03916419	A Single-Arm Phase II Study With a Safety Lead-in of Magnetic Resonance-Guided Hypofractionated Adaptive Radiation Therapy With Concurrent Chemotherapy and Consolidation Durvalumab for Inoperable Stage IIB, IIIA, and Select IIIB and IIIC Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03916419	Andere Population
26.	NCT03944772	A Biomarker-directed Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Whose Disease Has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03944772	Andere Population

27.	NCT03963414	A Phase I Study of Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Performance Status 2. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03963414	Andere Population
28.	NCT03965468	A Multicentre Single Arm Phase II Trial Assessing the Efficacy of Immunotherapy, Chemotherapy and Stereotactic Radiotherapy to Metastases Followed by Definitive Surgery or Radiotherapy to the Primary Tumour, in Patients With Synchronous Oligo-metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03965468	Andere Population
29.	NCT03994393	A Phase 2 Trial of Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab With Chemotherapy in Metastatic EGFR Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Following Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03994393	Andere Population
30.	NCT04062708	CHIO3 Trial: CHemotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitor for Operable Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04062708	Anderer Studientyp
31.	NCT04092283	Randomized Phase III Trial of MEDI4736 (Durvalumab) as Concurrent and Consolidative Therapy or Consolidative Therapy Alone for Unresectable Stage 3 NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04092283	Andere Population
32.	NCT04105270	A Randomized Double Blind Phase II Trial of Restorative Microbiota Therapy (RMT) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) and Chemotherapy in Untreated Patients With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04105270	Andere Population
33.	NCT04163432	A Randomized, Phase II Study of Staggered, Chemo-Immunotherapy With Durvalumab, MEDI4736 Pemetrexed and Carboplatin (PC) for Metastatic Non-Squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04163432	Andere Population

34.	NCT04230408	Intensified Chemo-immuno-radiotherapy With Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-Small Cell Lung Cancers (NSCLCs): a Brazilian Single Arm Phase II Study (PACIFIC BRAZIL). ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04230408	Anderer Studientyp
35.	NCT04255836	A Pilot Study of Durvalumab Combined With Chemotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Patients With Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04255836	Andere Population
36.	NCT04262869	Phase 2 Study of Platinum-Based Chemotherapy in Combination With Durvalumab (MEDI 4736) for NSCLC in Patients With a Poor Performance Status and the Elderly. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262869	Anderer Studientyp
37.	NCT04287894	A Phase Ib, Open-label, Single-center Study to Assess the Safety of Cancer-immunotherapy Induction With Tremelimumab and Durvalumab Prior to Chemoradiotherapy and/or Resection in the Treatment of Locally Advanced NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04287894	Anderer Studientyp
38.	NCT04334759	DREAM3R: DuRvalumab (MEDI4736) With chemotherapy as First Line treatment in Advanced Pleural Mesothelioma - A Phase 3 Randomised Trial. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04334759	Andere Population
39.	NCT04364048	Induction Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab (MEDI4736) for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-18. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04364048	Andere Population
40.	NCT04372927	Adaptive-Dose to Mediastinum With Immunotherapy (Durvalumab MEDI4736) and Radiation in Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04372927	Anderer Studientyp

41.	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. 7-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04380636	Andere Population
42.	NCT04397003	Phase II Study of a Personalized Neoantigen Vaccine in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04397003	Andere Population
43.	NCT04449861	An Open Label, Multicenter Study of First-Line Durvalumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Chinese Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (Oriental). ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04449861	Andere Population
44.	NCT04465968	Efficacy and Safety of Durvalumab Before and After Operation or Durvalumab as Maintenance Therapy After Chemoradiotherapy Against Superior Sulcus Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04465968	Anderer Studientyp
45.	NCT04470674	Randomized Phase II Study of Durvalumab or Durvalumab Plus Chemotherapy in Kras Mutation Positive and PD-L1 High ($\geq 50\%$) NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04470674	Andere Population
46.	NCT04472949	Thoracic Radiotherapy Plus Maintenance Durvalumab After First Line Carboplatin and Etoposide Plus Durvalumab in Extensive-stage Disease Small Cell Lung Cancer (ED-SCLC). A Multicenter Single Arm Open Label Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04472949	Andere Population
47.	NCT04517526	Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib : A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04517526	Andere Population

48.	NCT04585477	Adjuvant ctDNA-Adapted Personalized Treatment in Early Stage NSCLC (ADAPT-E). ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585477	Anderer Studientyp
49.	NCT04585490	Personalized Escalation of Consolidation Treatment Following Chemoradiotherapy and Immunotherapy in Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585490	Andere Population
50.	NCT04602533	A Phase II Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and Concomitant Radiotherapy Combined with Durvalumab Followed by Maintenance Therapy with Durvalumab Versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and Concomitant Radiotherapy in Patients with Limited Disease Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04602533	Andere Population
51.	NCT04610684	Chemotherapy and Atezolizumab for Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) With Untreated, Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04610684	Andere Population
52.	NCT04612751	A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Immunotherapy With or Without Carboplatin in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04612751	Anderer Studientyp
53.	NCT04646837	Mechanism of Response to IMFINZI Neoadjuvant Therapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Based on Multiple-omics Models. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04646837	Anderer Studientyp
54.	NCT04686305	A Phase Ib Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Immunotherapy Agents With and Without Chemotherapy Agents in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Overexpression (OE) (DESTINY-Lung03). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04686305	Andere Population

55.	NCT04699838	A Phase II Study of Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab (MEDI4736) and Ceralasertib (AZD6738) in Treatment Naïve Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-363. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04699838	Andere Population
56.	NCT04712903	A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination With Platinum-Etoposide for Untreated Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO).. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04712903	Andere Population
57.	NCT04728230	A Phase I/II Trial of PARP Inhibition, Radiation, and Immunotherapy in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) - PRIO Trial. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04728230	Andere Population
58.	NCT04745689	A Phase II Multicenter, Open-Label, Single Arm Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD2811 and Durvalumab Combination as Maintenance Therapy After Induction With Platinum-Based Chemotherapy Combined With Durvalumab, for the First-Line Treatment of Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04745689	Andere Population
59.	NCT04762030	Neoadjuvant Durvalumab/Anlotinib /Chemotherapy Plus Curative Resection in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer : A Single-arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04762030	Anderer Studientyp
60.	NCT04765709	BRIDGE Trial: Phase II Trial of durvalumaB and chemotheRapy Induction Followed by Durvalumab and Radiotherapy in larGe volumE Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04765709	Andere Population
61.	NCT04774380	A Phase IIIB, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination With Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04774380	Andere Population

62.	NCT04866017	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Versus Durvalumab in Patients With Locally Advanced, Unresectable, PD-L1-Selected Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Not Progressed After Concurrent Chemoradiotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04866017	Andere Population
63.	NCT04870112	A Phase 1/2a, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Subcutaneous Durvalumab in Patients With Non-Small Cell and Small Cell Lung Cancer - SCoPe-D1. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04870112	Andere Population
64.	NCT04892953	Local Consolidative Therapy (LCT) and Durvalumab (MEDI4736) for Oligoprogressive and Polyprogressive Stage III NSCLC After Chemoradiation and Anti-PD-L1 Therapy (ENDURE). ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04892953	Anderer Studientyp
65.	NCT04905316	Phase I/II Study of Canakinumab With Chemoradiation and Durvalumab for Unresected Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHORUS). ClinicalTrials.gov. 5-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04905316	Andere Population
66.	NCT04951115	Phase II Trial of Platinum-Etoposide Chemotherapy and Durvalumab (MEDI4736) With Sub-Ablative SBRT in Patients With Newly Diagnosed Stage IV Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04951115	Andere Population
67.	NCT04982549	A Prospective Study to Evaluate the Safety of Concurrent Durvalumab (MEDI4736) With Chemoradiation Therapy (CRT) Followed by Durvalumab for Chinese Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) . ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04982549	Andere Population
68.	NCT04992780	A Randomized Phase II Trial of Hypo-fractionated Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Utilizing 2.5 Gy/Fraction Versus (VS) Standard-Fractionated IMRT, Concurrent With Carboplatin/Paclitaxel and Followed by Consolidation Durvalumab, for Subjects With Stage 2A/B Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04992780	Andere Intervention

69.	NCT05034133	Durvalumab With Chemotherapy Followed by Sequential Radiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer: A Single-arm Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05034133	Andere Population
70.	NCT05061550	A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05061550	Andere Intervention
71.	NCT05068232	A Phase II Trial of Durvalumab and Ablative Radiation in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (DARES). ClinicalTrials.gov. 8-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05068232	Andere Population
72.	NCT05092412	A First-line Multi-center, Single-arm Exploratory Study Using Low-dose Radiotherapy (LDRT) Combined With Durvalumab (MEDI4736), Etoposide, and Cisplatin/Carboplatin for Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05092412	Andere Population
73.	NCT05128630	An Open-label, Multi-center, Phase 2 Study of Chemo-immunotherapy Followed by Reduced-dose Hypofractionated RT and Maintenance Immunotherapy for Stage III Unresectable Non -Small-cell Lung Carcinoma (NSCLC).. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05128630	Andere Population
74.	NCT05136846	A Phase I Trial Targeting Mitochondrial Metabolism With Papaverine in Combination With Chemoradiation for Stage II-III Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05136846	Anderer Studientyp
75.	NCT05157542	A Phase Ib Trial on the Safety and Feasibility of Neoadjuvant Low Dose Radiation, Chemotherapy and Durvalumab for Potentially Resectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05157542	Anderer Studientyp

76.	NCT05161533	CASPIAN-RT Trial: Hypofractionated Consolidative Radiation Therapy After Durvalumab (MEDI4736) Plus Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05161533	Andere Population
77.	NCT05198830	A Phase 2 Randomized Study of the BER Inhibitor TRC102 in Combination With Standard Pemetrexed-Platinum-Radiation in Stage III Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05198830	Andere Intervention
78.	NCT05206812	Window of Opportunity Trial of Durvalumab (MEDI4736) to Identify Immune Dynamics in Operable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MIRACLE). ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05206812	Anderer Studientyp
79.	NCT05223647	Randomized Phase III Trial Investigating the Survival Benefit of Adding Thoracic Radiotherapy to Durvalumab (MEDI4736) Immunotherapy Plus Chemotherapy in Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223647	Andere Population
80.	NCT05245994	An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Durvalumab (MEDI4736) + Olaparib as Maintenance Therapy in Patients With Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-21. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05245994	Andere Population
81.	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. 5-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05298423	Andere Population
82.	NCT05361395	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of First-Line Tarlatamab in Combination With Carboplatin, Etoposide, and PD-L1 Inhibitor in Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung (DeLLphi-303). ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05361395	Andere Population

83.	NCT05383001	Randomized Phase II, Open-label Efficacy and Safety Study of Second-line Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Platinum-based Chemotherapy Alone in Patients With NSCLC and First-line Checkpoint-inhibitor Therapy Followed by 2 Cycles of Platinum-based Chemotherapy (Re-Check). ClinicalTrials.gov. 5-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05383001	Andere Population
84.	NCT05403723	A Phase 1b Trial of Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy in Combination With Durvalumab (MEDI4736), Platinum, and Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05403723	Andere Population
85.	NCT05484583	Prospective Phase ii Clinical Study of the Efficacy and Safety of Durvalumab Combined With Consolidation Radiotherapy After First-line Treatment With Platinum-containing Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer With Oligometastases (1-5 Lesions). ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05484583	Andere Population
86.	NCT05572476	Lurbinectedin Combined With Durvalumab in Pre-treated Patients With Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05572476	Andere Population
87.	NCT05624996	Phase III Prospective Randomized Trial of Primary Lung Tumor Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Concurrent Mediastinal Chemoradiation for Locally-Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05624996	Andere Population
88.	NCT05668767	Multi-centered, Single-arm, Phase II Study on Surufatinib in Combination of Durvalumab and Etoposide and Carboplatin/Cisplatin in the Firstly-line Treatment of Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05668767	Andere Population

89.	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. 2-29. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05687266	Andere Population
90.	NCT05742607	Official Title: A Phase II Multicenter, Open Label, Non-randomized Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment With IPH5201 and Durvalumab in Patients With Resectable, Early-stage (II to IIIA) Non-Small Cell Lung Cancer (MATISSE). ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05742607	Anderer Studientyp
91.	NCT05796089	A Phase II Study of Platinum and Etoposide Chemotherapy, Durvalumab With Thoracic Radiotherapy in the First Line Treatment of Patients With Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05796089	Andere Population
92.	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. 5-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05834413	Andere Intervention
93.	NCT05856695	A Phase II Study Assessing the Efficacy of Etoposide Free Chemotherapy Plus Durvalumab (MEDI4736) in First Line Extensive Disease Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05856695	Andere Population
94.	NCT05903092	A Phase II Trial of MOnaliZumab in Combination With durvAlumab (MEDI4736) Plus Platinum-based chemotheRapy for First-line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (MOZART). ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05903092	Andere Population

95.	NCT05911308	A Pilot Window of Opportunity Study Evaluating Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy Followed by Evaluation of Durvalumab (MEDI4736) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy and Abequolixron (RGX-104) in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05911308	Anderer Studientyp
96.	NCT05932199	Combination of Induction Durvalumab and Tremelimumab Alone Versus Durvalumab and Tremelimumab With Chemotherapy for Potentially Resectable Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 7-03. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05932199	Andere Population
97.	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. 4-05. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06008093	Andere Population
98.	NCT06031597	Radiotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) as Treatment for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Failing Induction Immuno-chemotherapy: a Prospective, Real-world Cohort Study.. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06031597	Andere Population
99.	NCT06077500	DAREON™-8: A Phase I, Open-label, Dose Escalation and Expansion Trial of Repeated Intravenous Infusions of BI 764532 Combined With Standard of Care (Platinum, Etoposide, and Anti-PD-L1) in Patients With Extensive-stage Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06077500	Andere Population
100.	NCT06124118	A Feasibility Study to Evaluate the Addition of Tumor Treating Fields to Treatment of Locally Advanced Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06124118	Andere Population
101.	NCT06371482	Durvalumab Combined With Chemoradiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06371482	Anderer Studientyp

102.	NCT06393816	A Multicenter Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Combination of Durvalumab With Etoposide and Platinum as First Line Treatment in Patients With Large-cell Neuroendocrine Carcinomas (LCNECs) of the Lung. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393816	Anderer Studientyp
103.	NCT06418087	A Multicenter Phase II, Single Arm Study of Durvalumab (MEDI 4736) With Carboplatin Plus Etoposide for 4 Cycles Followed by Durvalumab Maintenance in Patients With Metastatic Pulmonary Large-cell Neuroendocrine Carcinoma (LCNEC). ClinicalTrials.gov. 5-27. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06418087	Anderer Studientyp
104.	NCT06419179	A Multicenter Phase II Trial of Maintenance Durvalumab (MEDI4736) and Olaparib (AZD2281) After Standard 1st Line Treatment (Carboplatin/Cisplatin, Etoposide, Durvalumab) in Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Extensive Disease (ED) Small-cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06419179	Anderer Studientyp
105.	NCT06463665	A Randomized Phase 2 Study Assessing the Efficacy and Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec Followed by Platinum-doublet Chemotherapy + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor Compared With Docetaxel in Patients With NSCL Cancer After First Progression While on Front-line Immune Checkpoint Inhibitor-based Maintenance. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463665	Andere Population
106.	NCT06464068	AGNOSTIC THERAPY IN A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY IN FIRST-LINE TREATMENT OF DURVALUMAB IN ASSOCIATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN AND ETOPOSIDE IN PATIENTS AFFECTED BY EXTENSIVE STAGE - EXTRAPULMONARY SMALL CELL CARCINOMA. ClinicalTrials.gov. 1-16. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06464068	Anderer Studientyp
107.	NCT06484491	Radiotherapy Dose Escalation Using Intensity-modulated Proton Therapy for Non-small-cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06484491	Andere Intervention

108.	NCT06667908	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of JNJ-90301900 in Combination With Chemoradiation Followed by Durvalumab in Locally Advanced and Unresectable Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06667908	Anderer Studientyp
109.	NCT06694454	Phase I/II Study of Neoadjuvant Inhaled Azacytidine With Platinum-Based Chemotherapy and Durvalumab (MEDI4736) - a Combined Epigenetic-Immunotherapy (AZA-AEGEAN) Regimen for Operable Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 5-28. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06694454	Anderer Studientyp
110.	NCT06717243	A Prospective Observational Study on Genomic and Methylation Signatures in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Metastatic Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Undergoing Chemo-Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06717243	Anderer Studientyp
111.	NCT06869239	Prediction of Response to PD-L1 Inhibitor After Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Using Multi-omics-based Liquid Biopsy. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06869239	Anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
112.	2015-001279-39	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001279-39	Anderer Population
113.	2015-002197-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002197-21	Anderer Population

114.	2016-001202-42	A Phase II, Open-Label, Multi-Arm Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients with Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001202-42	Andere Population
115.	2018-001375-21	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center Study of Durvalumab (MEDI4736) Versus Standard of Care (SoC) Platinum-Based Chemotherapy as First Line Treatment in Patients with PD-L1-High Expression Advanced Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001375-21	Andere Population
116.	2016-001203-23	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Comparative Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for the First-Line Treatment in Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer (SCLC) (CASPIAN). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001203-23	Andere Population
117.	2017-000920-81	A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON).. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000920-81	Andere Population
118.	2016-003963-20	Durvalumab (MEDI4736) in frail and elder patients with metastatic NSCLC. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003963-20	Andere Population
119.	2017-004397-34	A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (Stage III) (PACIFIC2). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004397-34	Andere Population

120.	2018-003460-30	A Phase II Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab plus Olaparib Combination Therapy Compared with Durvalumab Monotherapy as Maintenance Therapy in Patients whose Disease has not Progressed Following Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy with Durvalumab in First Line Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (ORION). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003460-30	Andere Population
121.	2018-003974-29	A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003974-29	Andere Population
122.	2020-001050-22	A Phase II randomized Study to evaluate the efficacy and safety of Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy combined with Durvalumab followed by Maintenance Therapy with Durvalumab versus Cisplatin or Carboplatin / Etoposide and concomitant Radiotherapy in Patients with limited disease Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001050-22	Andere Population
123.	2020-002328-35	A Phase IIIB, Single Arm Study, of Durvalumab in Combination with Platinum-Etoposide for Untreated Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer reflecting Real World Clinical Practice in Spain (CANTABRICO). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002328-35	Andere Population
124.	2020-005537-32	A Phase IIIB, Single-arm, Multi-center, International Study of Durvalumab in Combination with Platinum and Etoposide for the First Line Treatment of Patients with Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (LUMINANCE). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005537-32	Andere Population

125.	2020-004656-14	Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Plus Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) Followed by Ociperlimab Plus Tislelizumab or Tislelizumab Plus cCRT Followed by Tislelizumab Versus cCRT Followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004656-14	Andere Population
126.	2017-003780-35	Randomized phase II, open-label efficacy and safety study of second-line durvalumab plus tremelimumab versus platinum-based chemotherapy alone in patients with NSCLC and first-line checkpoint-inhibitor therapy followed by 2-cycles of platinum-based chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003780-35	Andere Population
127.	2022-001114-19	Lurbinectedin combined with durvalumab (MEDI 4736) in pre-treated patients with extensive stage small-cell lung cancer. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001114-19	Andere Population
128.	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: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	Andere Population
129.	2014-003389-26	Phase III randomised controlled trial Comparing Alternative Regimens for escalating treatment of intermediate and high-risk oropharyngeal cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003389-26	Andere Population

130.	2015-003589-10	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of MEDI4736 Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003589-10	Andere Population
131.	2017-000086-74	A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck "UPSTREAM". EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000086-74	Andere Population
132.	2017-000577-36	Durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab in resectable, locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity: a window of opportunity study. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000577-36	Andere Population
133.	2017-000580-32	Cabozantinib plus Ddurvalumab in patients with advanced and chemotherapy-treated bladder carcinoma, of urothelial and non-urothelial histology: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm proof-of-concept trial: ARCADIA study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000580-32	Andere Population
134.	2017-001538-25	A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cisplatin in treatment-naïve patients with cholangio- and gallbladder carcinoma (IMMUCHEC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001538-25	Andere Population
135.	2018-000414-38	Frail-Immune (GORTEC-2018-03) - A multicenter, prospective, single arm phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of Durvalumab with carboplatin and paclitaxel as first line treatment in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck not eligible to standard chemotherapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000414-38	Andere Population

136.	2018-001155-13	A Phase III, Randomized, Open-Label Study Investigating the Addition of Durvalumab to an Anthracycline-Taxane based Chemotherapy in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001155-13	Andere Population
137.	2018-003048-22	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of adding durvalumab (MEDI4736) to standard neoadjuvant radiochemotherapy and of adjuvant durvalumab +/- tremelimumab in locally advanced esophageal adenocarcinoma and to evaluate biomarkers predictive for response to immune checkpoint inhibition. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003048-22	Andere Population
138.	2019-000308-13	Randomized Phase II study of Cisplatin plus Radiotherapy versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Durvalumab versus Durvalumab plus Radiotherapy followed by Adjuvant Tremelimumab and Durvalumab in Intermediate Risk HPV-Positive Locoregionally Advanced Oropharyngeal Squamous Cell Cancer (LA-OSCC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000308-13	Andere Population
139.	2019-001222-98	A Phase 3, Randomized, Open Label Study to Compare Nivolumab plus Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) followed by Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab plus CCRT Followed by Nivolumab vs CCRT followed by Durvalumab in Previously Untreated, Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001222-98	Andere Intervention
140.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	Andere Population

141.	2020-001001-22	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN) NOTE. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001001-22	Andere Population
142.	2020-001028-32	Safety and Efficacy of Neoadjuvant immunotherapy with Durvalumab (MEDI 4736) in combination with neoadjuvant chemotherapy (Gemcitabin/Cisplatin or Gemcitabin/Carboplatin) in patients with operable, high-risk, localized urothelial carcinoma of the upper urinary tract.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001028-32	Andere Population
143.	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: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	Andere Population
144.	2021-005487-22	A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study evaluating efficacy and safety of inupadenant in combination with carboplatin and pemetrexed in adults with nonsquamous non-small cell lung cancer who have progressed on immunotherapy.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005487-22	Andere Population
145.	2021-005920-39	A phase II study of durvalumab (MEDI 4736) maintenance in frail limited disease small cell lung cancer patients after thoracic chemoradiotherapy (CRT). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005920-39	Andere Population

146.	2022-002680-30	A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPIONBreast03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002680-30	Andere Population
147.	2022-003787-24	Precision Medicine in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization and combined biological therapy (Single arm, multicenter phase II study investigating the efficacy and safety of a novel therapeutic scheme in patients with unresectable CholAngiocarcinoma; RadioEmbolization in combination with CisGem and Durvalumab). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 27.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003787-24	Andere Population

Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	207	206 (Nr. 1 – 206)	1
EU-CTR	86	85 (Nr. 207 – 291)	1
Summe	293	291	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01840579	A Phase I Study of MK-3475 Alone in Subjects With Advanced Solid Tumors and in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy or Immunotherapy in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01840579	Andere Population
2.	NCT02009449	A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02009449	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
3.	NCT02039674	A Phase I/II Study of MK-3475 (SCH900475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02039674	Andere Population
4.	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. 8-25. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02142738	Andere Population
5.	NCT02194738	Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial (ALCHEMIST). ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02194738	Anderer Studientyp
6.	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. 0-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02220894	Andere Population
7.	NCT02382406	A Phase I/II Study of Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02382406	Anderer Studientyp
8.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393248	Andere Population
9.	NCT02402920	Phase I Trial of MK-3475 and Concurrent Chemo/Radiation for the Elimination of Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-22. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02402920	Andere Population
10.	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. 6-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02419495	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT02439450	A Phase 1b/2 Study of Viagenpumatucel-L (HS-110) in Combination With Multiple Treatment Regimens in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (The "DURGA" Trial). ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02439450	Anderer Studientyp
12.	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. 1-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02578680	Andere Population
13.	NCT02580994	REACTION: A Phase II Study of Etoposide and Cis/Carboplatin With or Without Pembrolizumab in Untreated Extensive Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02580994	Andere Population
14.	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. 6-17. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02581943	Andere Population
15.	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. 6-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02591615	Andere Population
16.	NCT02621398	Moving PD-1 Blockade With Pembrolizumab Into Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02621398	Anderer Studientyp
17.	NCT02707666	A Pilot Window-of-opportunity Study of the Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Resectable Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02707666	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	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. 5-31. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02710396	Andere Population
19.	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. 6-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02775435	Andere Population
20.	NCT02784171	A Phase II/III Randomized Study of Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02784171	Andere Population
21.	NCT02862457	A Phase I Study of INCB024360 (Epcadostat) 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. 8-23. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02862457	Andere Population
22.	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. 1-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02922764	Andere Population
23.	NCT02934503	A Phase II Study of Pembrolizumab and Dynamic PD-L1 Expression in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02934503	Anderer Studientyp
24.	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. 5-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02987998	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	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. 2-14. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03053856	Anderer Studientyp
26.	NCT03058289	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03058289	Andere Population
27.	NCT03066778	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475/SCH900475) in Combination With Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03066778	Andere Population
28.	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. 5-02. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03085914	Anderer Studientyp
29.	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. 6-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03138889	Anderer Studientyp
30.	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. 0-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03242915	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	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. 0-12. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03307785	Anderer Studientyp
32.	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. 1-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03322566	Andere Population
33.	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. 5-04. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03380871	Anderer Studientyp
34.	NCT03396445	A Phase 1 Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03396445	Andere Population
35.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03485209	Andere Population
36.	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. 6-29. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03515837	Andere Population
37.	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. 5-18. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03520686	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	NCT03559049	A Phase I/II Multi-site Study of Rucaparib and Pembrolizumab Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After Initial Therapy With Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03559049	Anderer Studientyp
39.	NCT03562871	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-22. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03562871	Andere Population
40.	NCT03582475	Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) with Platinum-Based Chemotherapy in Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium and Prostate. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03582475	Anderer Studientyp
41.	NCT03631199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03631199	Andere Population
42.	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. 0-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03631784	Andere Population
43.	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. 5-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03645928	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	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. 0-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03664024	Anderer Studientyp
45.	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. 0-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03709147	Anderer Studientyp
46.	NCT03760575	Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy and Image-Guided Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03760575	Anderer Studientyp
47.	NCT03774732	PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03774732	Andere Population
48.	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. 4-05. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03793179	Andere Population
49.	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. 3-25. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03829319	Andere Population
50.	NCT03846310	A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03846310	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
51.	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. 8-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03850444	Andere Population
52.	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. 4-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03875092	Andere Population
53.	NCT03901378	A Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Etoposide in Chemotherapy naïve Patients With Metastatic or Unresectable High Grade Gastroenteropancreatic or Lung (Excluding Small Cell) Neuroendocrine Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-02. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03901378	Anderer Studientyp
54.	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. 2-22. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03950674	Andere Population
55.	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 (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03976323	Andere Population
56.	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. 6-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03976362	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	NCT04061590	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab-Based Combination Immunotherapy in the Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04061590	Anderer Studientyp
58.	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. 9-17. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04083599	Anderer Studientyp
59.	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. 2-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04094909	Anderer Studientyp
60.	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04115410	Anderer Studientyp
61.	NCT04153565	A Phase Ib Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and Pemetrexed in Treatment-naive Participants With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (KEYNOTE-A17).. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04153565	Anderer Studientyp
62.	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. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04153734	Anderer Studientyp
63.	NCT04165070	KEYMAKER-U01 Substudy 01A: A Phase 1/2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Treatment-Naive Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04165070	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	NCT04166487	Pilot Study of Serial Plasma Genotyping to Guide the Adaptive Treatment of Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04166487	Andere Population
65.	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. 2-17. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04194944	Andere Population
66.	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. 2-10. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04198766	Andere Population
67.	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. 4-14. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04216316	Andere Population
68.	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. 7-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04222972	Andere Population
69.	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. 7-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04253964	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	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. 7-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04265534	Andere Population
71.	NCT04267848	Integration of Immunotherapy Into Adjuvant Therapy for Resected NSCLC: ALCHEMIST Chemo-IO (ACCIO). ClinicalTrials.gov. 6-16. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04267848	Andere Population
72.	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. 8-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04332367	Anderer Studientyp
73.	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. 8-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04339218	Andere Population
74.	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. 7-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04380636	Andere Population
75.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04389632	Anderer Studientyp
76.	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. 9-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04452214	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77.	NCT04465942	Immunotherapy in Lung Cancer: Which Treatment After Immunotherapy Cessation: A Prospective Registry From the European Lung Cancer Working Party. ClinicalTrials.gov. 6-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04465942	Anderer Studientyp
78.	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. 0-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04524689	Andere Population
79.	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. 9-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04526691	Andere Population
80.	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. 1-16. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04533451	Anderer Studientyp
81.	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 $\geq 50\%$. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04547504	Andere Population
82.	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. 1-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04581824	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	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. 0-10. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04586465	Anderer Studientyp
84.	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. 2-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04619797	Andere Population
85.	NCT04624204	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants With Newly Diagnosed Treatment-Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04624204	Andere Population
86.	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. 8-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04638582	Andere Intervention
87.	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. 1-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04698681	Andere Population
88.	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. 1-05. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04716933	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	NCT04736173	Official Title: A Phase 2 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. 2-08. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736173	Andere Population
90.	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. 9-25. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04750083	Andere Population
91.	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. 1-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04856176	Anderer Studientyp
92.	NCT04909164	The Pragmatic Clinical Trial to Elucidate Optimal Target Population of Immunotherapy From Real-world Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 6-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04909164	Anderer Studientyp
93.	NCT04924101	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Investigational Agents in Combination With Etoposide and Cisplatin or Carboplatin for the First-Line Treatment of Participants With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99). ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924101	Andere Population
94.	NCT04956640	A Phase 1/2 Study of LY3537982 in Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04956640	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
95.	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. 8-05. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04956692	Andere Population
96.	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. 5-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04964960	Anderer Studientyp
97.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 5-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04967417	Andere Population
98.	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. 0-05. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04989322	Anderer Studientyp
99.	NCT04993677	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 0-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04993677	Anderer Studientyp
100.	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. 0-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05048797	Andere Population
101.	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. 1-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05081674	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
102.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 as a Single Agent and in Combination Therapy in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05098132	Anderer Studientyp
103.	NCT05144698	Phase I/II Trial of Autologous Rapamycin-Resistant Th1/Tc1 (RAPA-201) Cell Therapy of PD-(L)1 Resistant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05144698	Anderer Studientyp
104.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05180799	Anderer Studientyp
105.	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. 5-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05186974	Andere Population
106.	NCT05222087	PRIME_LUNG: Primary Radiotherapy In MEtastatic Lung Cancer. A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05222087	Andere Population
107.	NCT05224141	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination With Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination With Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05224141	Andere Population
108.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-007/KEYVIBE-007). ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05226598	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
109.	NCT05255302	A Phase II-III Randomized Trial Evaluating Maintenance Pembrolizumab ($\pm$ Pemetrexed) Until Progression Versus Observation ($\pm$ Pemetrexed) After 6 Months of Platinum-based Doublet Chemotherapy Plus Pembrolizumab Induction Treatment in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05255302	Andere Population
110.	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. 7-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05258279	Anderer Studientyp
111.	NCT05266846	Bevacizumab and Chemotherapy With or Without Pembrolizumab in First Line Alectinib Failed ALK-rearranged Advanced Lung Adenocarcinoma Patients With Persistent 5'ALK: A Phase II Randomized Control Trial. ClinicalTrials.gov. 5-29. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05266846	Andere Population
112.	NCT05267366	Phase II Randomized Trial of Carboplatin/Cisplatin+Pemetrexed+PD-1 Inhibitor+/- Bevacizumab in Stage IV Non-squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05267366	Andere Population
113.	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. 3-29. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05267470	Anderer Studientyp
114.	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. 3-22. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05273827	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
115.	NCT05284539	Efficacy of Platinum-based Chemotherapy With or Without Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With EGFR/ALK/ROS1 Sensitive Mutated NSCLC Who Progressed From Previous Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05284539	Anderer Studientyp
116.	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. 5-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05298423	Andere Population
117.	NCT05358548	Alternating Treatment Plans for Participants With Advanced Thoracic/Head & Neck Cancers (ATATcH). ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05358548	Andere Population
118.	NCT05382559	A Phase 1 Study of ASP3082 in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies With KRAS G12D Mutation. ClinicalTrials.gov. 6-08. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05382559	Anderer Studientyp
119.	NCT05384015	A Phase II Study of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy Combination in First Line Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05384015	Anderer Studientyp
120.	NCT05431270	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of Mavrostobart (PT199) Administered Alone in Adult Patients with Advanced Solid TuMORs, in CombiNation with a Checkpoint INhibitor TreatinG Wild-type Non-Small Cell Lung Cancer, or in Combination with ChemoTherapy for Metastatic or Advanced PANcreatic Ductal AdenocaRcinoma (MORNINGSTAR). ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05431270	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
121.	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. 3-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05469178	Anderer Studientyp
122.	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. 5-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05501665	Anderer Studientyp
123.	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. 0-12. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05502237	Andere Population
124.	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. 1-11. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05555732	Andere Population
125.	NCT05579366	Phase 1/2 Study of Rina-S in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05579366	Anderer Studientyp
126.	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. 1-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05609578	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
127.	NCT05623319	Phase 2 Trial of Translational Approach to First Line CHemoimmunotherapy Followed by Maintenance with Pembrolizumab and Olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung CanceR.. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05623319	Anderer Studientyp
128.	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. 2-29. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05687266	Andere Population
129.	NCT05689671	Atezolizumab/Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab/Platinum/Pemetrexed in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05689671	Andere Population
130.	NCT05691829	A Phase II Trial of Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05691829	Anderer Studientyp
131.	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. 4-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05704985	Anderer Studientyp
132.	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. 2-14. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05722015	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
133.	NCT05745350	An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab, Plinabulin Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05745350	Anderer Studientyp
134.	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. 6-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05751187	Anderer Studientyp
135.	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. 3-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05775289	Andere Population
136.	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. 6-20. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05789082	Andere Population
137.	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. 7-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05791097	Andere Population
138.	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. 4-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05816252	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139.	NCT05834348	Drug Treatment Patterns and Effects for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients In NORway (DELINOR). ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05834348	Anderer Studientyp
140.	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. 5-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05834413	Andere Population
141.	NCT05894889	Single Cell Analysis of CXCL13+PD1+ CD8 T Cell in Association With Resistance to Pembrolizumab and Chemotherapy Neoadjuvant/Adjuvant of NSCLC. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05894889	Anderer Studientyp
142.	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. 1-16. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05920356	Andere Population
143.	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. 7-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05937906	Anderer Studientyp
144.	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. 1-13. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05979818	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
145.	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. 0-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05984277	Andere Population
146.	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. 4-05. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06008093	Andere Population
147.	NCT06031597	Radiotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) as Treatment for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Failing Induction Immuno-chemotherapy: a Prospective, Real-world Cohort Study.. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06031597	Anderer Studientyp
148.	NCT06045767	T-Cell Repertoire Sequencing: Assessing Pembrolizumab Efficacy in Advanced Non-small Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06045767	Anderer Studientyp
149.	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. 1-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06047379	Anderer Studientyp
150.	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. 7-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06096844	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
151.	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. 2-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06119581	Andere Population
152.	NCT06140407	A Single Arm Trial of Adjuvant Pembrolizumab in Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06140407	Anderer Studientyp
153.	NCT06151574	Beamion LUNG 2: A Phase III, Open-label, Randomized, Active-controlled, Multi-centre Trial Evaluating Orally Administered Zongertinib (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 Harboring HER2 Tyrosine Kinase Domain Mutations. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06151574	Andere Population
154.	NCT06155279	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Cisplatin or Carboplatin and Pemetrexed as Induction Chemo+Immunotherapy in Resectable Epithelioid and Biphasic Pleural Mesothelioma (CHIMERA Study). ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06155279	Anderer Studientyp
155.	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. 4-29. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06159790	Andere Population
156.	NCT06162221	A Platform Study of RAS(ON) Inhibitor Combinations in Patients With RAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06162221	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
157.	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. 2-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06173505	Andere Population
158.	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. 6-13. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06212752	Andere Population
159.	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. 4-10. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06236438	Andere Population
160.	NCT06246110	A Phase 2 Study of EIK1001 in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Stage 4 Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06246110	Andere Population
161.	NCT06280196	A Phase I/III, Multi-center, Randomized, Double-blind Study of BAT3306 Plus Chemotherapy Versus Keytruda® Plus Chemotherapy to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety in Participants With Stage IV Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06280196	Andere Population
162.	NCT06311721	A Randomized, Double-Blind Study to Compare Efficacy, Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity Between ABP 234 and Keytruda® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced or Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-09. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06311721	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
163.	NCT06311981	A Prospective Phase II Clinical Study of Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer in the Older Adult. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06311981	Anderer Studientyp
164.	NCT06312137	A Phase 3 Randomized Open-Label Study of Adjuvant Pembrolizumab With or Without MK-2870 in Participants With Resectable Stage II to IIIB (N2) NSCLC Not Achieving pCR After Receiving Neoadjuvant Pembrolizumab With Platinum-based Doublet Chemotherapy Followed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06312137	Anderer Publikationstyp
165.	NCT06318286	First-line Pembrolizumab Plus Platinum Doublet Chemotherapy With Lenvatinib in Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma : Multi-Institutional, Single-Arm Phase 2 Trial. ClinicalTrials.gov. 3-13. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06318286	Anderer Studientyp
166.	NCT06333951	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 193 Alone or in Combination With Other Therapies in Subjects With Advanced Thoracic Tumors With Homozygous MTAP-deletion (Master Protocol). ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06333951	Anderer Studientyp
167.	NCT06348199	A Phase III Randomised, Double-blind, Multicentre Study to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity Between SB27 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) and Keytruda in Subjects With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06348199	Andere Population
168.	NCT06364917	DISCERN: Dual Immune Strategy Versus Single Checkpoint Inhibition Efficacy Response in PDL-1 Negative Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06364917	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
169.	NCT06405230	A Pilot/Exploratory Translational Study to Evaluate Response to Dostarlimab and Pembrolizumab in Patient-derived Organoids and by Zirconium-89 Labelled Programmed Death Ligand 1 Positron Emission Tomography in Participants With Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06405230	Andere Population
170.	NCT06422143	Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination With Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab With or Without Maintenance MK-2870 in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06422143	Andere Population
171.	NCT06447662	A Phase 1 Open-Label Study of PF-07934040 as a Single Agent and in Combination With Other Targeted Agents in Participants With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in the KRAS Gene. ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06447662	Anderer Studientyp
172.	NCT06452277	A Phase 3 Open-label, Randomized, Active-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Orally Administered BAY 2927088 Compared With Standard of Care as a First-line Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With HER2-activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 8-28. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06452277	Andere Population
173.	NCT06463665	A Randomized Phase 2 Study Assessing the Efficacy and Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec Followed by Platinum-doublet Chemotherapy + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor Compared With Docetaxel in Patients With NSCL Cancer After First Progression While on Front-line Immune Checkpoint Inhibitor-based Maintenance. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463665	Andere Population
174.	NCT06532149	ERectile Dysfunctions, gOnadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer (EROS). ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06532149	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175.	NCT06561386	A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Non-squamous (NSQ), Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer and With Tumor Cell PD-L1 Expression $\geq 1\%$. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06561386	Anderer Population
176.	NCT06561685	An Open-label, Multicenter Study of LY4050784, a Selective SMARCA2/BRM Inhibitor, in Advanced Solid Tumor Malignancies With SMARCA4/BRG1 Alterations. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06561685	Anderer Studientyp
177.	NCT06585189	CARE Initiative Study: Real-world Emulation of the KEYNOTE-189 Comparative Effectiveness Trial of Pembrolizumab, Pemetrexed, and Chemotherapy vs. Placebo, Pemetrexed, and Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06585189	Anderer Studientyp
178.	NCT06607185	A Phase 1a/1b Study of the Pan-KRAS Inhibitor LY4066434 in Participants With KRAS Mutant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607185	Anderer Studientyp
179.	NCT06607393	CARE Initiative Study: Real-world Emulation of the KEYNOTE-189 Comparative Effectiveness Trial of Pembrolizumab, Pemetrexed, and Chemotherapy vs. Placebo, Pemetrexed, and Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607393	Anderer Studientyp
180.	NCT06623422	A Phase 3 Randomized Double-blind Study of Adjuvant Pembrolizumab With or Without V940 in Participants With Resectable Stage II to IIIB (N2) NSCLC Not Achieving pCR After Receiving Neoadjuvant Pembrolizumab With Platinum-based Doublet Chemotherapy (INTerspath-009). ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06623422	Anderer Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181.	NCT06627647	A Phase III, Randomized, Double-blind, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig or Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express PD-L1 (ARTEMIDE-Lung03). ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06627647	Andere Population
182.	NCT06632327	Perioperative Versus Adjuvant Systemic Therapy in Patients With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer - PROSPECT LUNG. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06632327	Anderer Publikationstyp
183.	NCT06667167	A Prospective, Open-label, Single-arm, Phase II Study to Evaluate First Line Therapy for Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients, Treated by Induction Carboplatin/etoposide/pembrolizumab Followed by Maintenance of Pembrolizumab/ Sacituzumab Govitecan. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06667167	Anderer Studientyp
184.	NCT06687369	Randomized, Multicenter, Multinational, Double-Blind Study to Compare the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) Versus Keytruda® in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Patients With Advanced Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (BENITO Study). ClinicalTrials.gov. 2-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06687369	Andere Population
185.	NCT06692738	A Phase III, Randomized, Double-blind, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig or Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express PD-L1 (ARTEMIDE-Lung02). ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06692738	Andere Population
186.	NCT06704724	A PHASE 1 OPEN-LABEL STUDY OF PF-07985045 AS A SINGLE-AGENT AND IN COMBINATION WITH OTHER ANTI-CANCER AGENTS IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06704724	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	NCT06711900	A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase III Clinical Study of SKB264 in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Combination with Pembrolizumab As First-Line Treatment for PD-L1 Negative Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06711900	Andere Population
188.	NCT06712316	A Phase II/III, Multisite, Randomized Master Protocol for a Global Trial of BNT327 in Combination With Chemotherapy and Other Investigational Agents in First-line Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06712316	Andere Population
189.	NCT06726265	TACTI-004, a Double-Blinded, Randomized Phase 3 Trial in Patients With Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Receiving Eftilagimod Alfa (MHC Class II Agonist) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist) and Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06726265	Andere Population
190.	NCT06731413	Phase 2 Study to Evaluate Reduced Dose Chemotherapy in Combination With Anti-PD-1 Therapy as First Line Treatment in Vulnerable or Older Adults (Vulnerable or Age ≥ 70) With Advanced PD-L1 TPS $< 50\%$ Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06731413	Anderer Studientyp
191.	NCT06731907	KEYMAKER-U01 Substudy 01G: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum-based Chemotherapy in Treatment-Naïve Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06731907	Andere Population
192.	NCT06745882	Prospective Trial to Assess Real-world Outcomes and Predictive Biomarkers of Response to Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Black Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06745882	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	NCT06754644	A Randomized, Double-blind, Multicenter Phase III Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of QL2107 Versus Keytruda® in Combination With Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06754644	Andere Population
194.	NCT06772623	An Open-label Multi-Cohort Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Optimal Dose of Telisotuzumab Adizutecan in Combination With Budigalimab in Advanced or Metastatic Non-Squamous NSCLC With No Prior Treatment for Advanced Disease and No Actionable Genomic Alterations. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06772623	Andere Population
195.	NCT06788912	KEYMAKER-U01 Substudy 01E: A Phase 2 Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With or Without Chemotherapy in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Participants With Newly Diagnosed Resectable Stages II-IIIB (N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 3-20. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06788912	Anderer Publikationstyp
196.	NCT06793215	A Phase III, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Divarasib and Pembrolizumab Versus Pembrolizumab and Pemetrexed and Carboplatin or Cisplatin in Patients With Previously Untreated, KRAS G12C-Mutated, Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06793215	Andere Population
197.	NCT06822543	A Single Arm, Phase 2 Study of Datopotamab Deruxtecan, Carboplatin, and Pembrolizumab for Treatment-naïve Brain Metastases From NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06822543	Anderer Studientyp
198.	NCT06847334	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Parallel-Controlled Integrated Phase I/III Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetic Profile of HLX17 Vs. Keytruda® (US-sourced Keytruda® and EU-sourced Keytruda®) in the First-Line Treatment of Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06847334	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
199.	NCT06868732	Evaluation of JSKN016 Combination Therapy in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: a Phase Ib Study. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06868732	Anderer Studientyp
200.	NCT06875310	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Adagrasib Plus Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation (KRYSTAL-4). ClinicalTrials.gov. 4-24. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06875310	Andere Population
201.	NCT06896890	A Phase I/II First-in-human Trial Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of a Dry Powder Cisplatin Formulation for Inhalation to Treat Stage IV Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06896890	Anderer Studientyp
202.	NCT06899126	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Trial of Trastuzumab Deruxtecan in Combination With Pembrolizumab Versus Platinum-based Chemotherapy in Combination With Pembrolizumab, as First-line Therapy in Participants With Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2 Overexpressing and PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (DESTINY-Lung06). ClinicalTrials.gov. 9-07. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06899126	Andere Population
203.	NCT06902272	A Phase 2 Study of Circulating Tumor DNA to Predict Response to Neoadjuvant Treatment and De-escalation Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage NSCLC (DNA-PREDICT). ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06902272	Anderer Studientyp
204.	NCT06917079	A Phase 1a/1b Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of BBO-11818 in Subjects With Advanced KRAS Mutant Cancers. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06917079	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
205.	NCT06939595	A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study to Compare Efficacy and Safety of CT-P51 and Keytruda in Combination With Platinum-Pemetrexed Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06939595	Andere Population
206.	NCT06951399	T-Cell Repertoire Sequencing: Assessing Pembrolizumab Efficacy in Advanced Non-Small Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06951399	Anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
207.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25	Andere Population
208.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14	Andere Population
209.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003694-15	Andere Population
210.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003090-42	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
211.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38	Andere Population
212.	2016-004309-15	A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004309-15	Andere Population
213.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16	Anderer Studientyp
214.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003474-35	Anderer Studientyp
215.	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001810-27	Andere Population
216.	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005076-26	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
217.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004188-11	Andere Population
218.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000139-28	Andere Population
219.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001547-32	Andere Population
220.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004720-11	Andere Population
221.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004721-88	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
222.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36	Andere Population
223.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10	Andere Population
224.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002851-39	Andere Population
225.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003562-39	Andere Population
226.	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002037-42	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33	Andere Population
228.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004280-27	Andere Population
229.	2021-005034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684A in Combination with Etoposide and Platinum Followed by MK-7684A vs Atezolizumab in Combination with Etoposide and Platinum Followed by Atezolizumab for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-008). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005034-42	Andere Population
230.	2021-006044-27	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab ($\pm$ pemetrexed) until progression versus observation ($\pm$ pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006044-27	Andere Population
231.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005230-15	Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
232.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000578-25	Andere Population
233.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21	Andere Population
234.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003048-28	Andere Population
235.	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001749-26	Andere Population
236.	2014-002447-18	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002447-18	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
237.	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003574-16	Andere Population
238.	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003698-41	Andere Population
239.	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000972-88	Andere Population
240.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001123-22	Andere Population
241.	2015-002325-18	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002325-18	Andere Population
242.	2016-001314-25	A phase II study of Pembrolizumab plus Carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001314-25	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
243.	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001331-12	Andere Population
244.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41	Andere Population
245.	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003447-11	Andere Population
246.	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003832-19	Andere Population
247.	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003934-25	Andere Population
248.	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003984-20	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
249.	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004408-76	Andere Population
250.	2017-000579-10	An open label, single-arm, phase 2 study of pembrolizumab and nanoparticle albumin-bound paclitaxel in patients with metastatic urothelial carcinoma after chemotherapy failure; the PEANUT study. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000579-10	Andere Population
251.	2017-000689-30	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000689-30	Andere Population
252.	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000958-19	Andere Population
253.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001041-27	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
254.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36	Andere Population
255.	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001139-38	Andere Population
256.	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001338-24	Andere Population
257.	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH ADVANCED MALIGNANCIES. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001741-27	Andere Population
258.	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin (C) versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized Phase II study within the German interdisciplinary study group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002546-74	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
259.	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdaftinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002932-18	Andere Population
260.	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004758-40	Andere Population
261.	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000224-34	Andere Population
262.	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001440-53	Andere Population
263.	2018-001527-39	A study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) as monotherapy or in combination with other anticancer therapies for the treatment of urothelial cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001527-39	Andere Population
264.	2018-002080-25	A TRANSLATIONAL RANDOMIZED PHASE III STUDY EXPLORING THE EFFECT OF THE ADDITION OF CAPECITABINE TO CARBOPLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN EARLY “TRIPLE NEGATIVE” BREAST CANCER.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002080-25	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
265.	2018-003959-37	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-containing Regimen. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003959-37	Andere Population
266.	2018-004843-22	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Participants with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004843-22	Andere Population
267.	2019-000318-12	MITO CERV 3:Phase II study on Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in neoadjuvant treatment of locally advanced cervical cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000318-12	Andere Population
268.	2019-000569-19	Phase 2, randomized, open-label three-arm clinical study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus standard of care chemotherapy and lenvatinib monotherapy in participants with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) that have progressed after platinum therapy and immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors) (LEAP-009). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000569-19	Andere Population
269.	2019-002006-51	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants with Esophageal Carcinoma Receiving Concurrent Definitive Chemoradiotherapy (KEYNOTE 975). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002006-51	Andere Population
270.	2019-002743-26	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002743-26	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
271.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003806-28	Andere Population
272.	2019-003981-42	A Randomized, Double-Blind, Adaptive, Phase II/III Study of GSK3359609 in Combination with Pembrolizumab and 5FU-Platinum Chemotherapy versus Placebo in Combination with Pembrolizumab plus 5FU-Platinum Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003981-42	Andere Population
273.	2019-004483-22	A Phase 1b/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy and Combinations in Adult Participants with HER2-expressing Gastric Cancer (DESTINY-Gastric03). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004483-22	Andere Population
274.	2019-004542-15	An open-label, randomized, controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab with or without chemotherapy, versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004542-15	Andere Population
275.	2020-000172-38	A randomised, multicentre, open label, Phase I/II study to evaluate the safety (Phase I - safety run in), clinical and biological activity (Phase II) of a humanized monoclonal antibody targeting Netrin-1 (NP137) in combination with carboplatin plus paclitaxel and/or pembrolizumab in patients with locally advanced/metastatic endometrial carcinoma or cervix carcinoma progressing/relapsing after at least one prior systemic chemotherapy.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000172-38	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
276.	2020-001911-26	A Phase 3, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) + Lenvatinib (E7080/MK-7902) + Chemotherapy Compared with Standard of Care as First-line Intervention in Participants with Metastatic Esophageal Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001911-26	Andere Population
277.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002327-11	Andere Population
278.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86	Andere Population
279.	2020-003424-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent (KEYNOTE-B21 / ENGOT-en11 / GOG-3053).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003424-17	Andere Population
280.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
281.	2020-004083-25	Phase II investigational study of pembrolizumab combination with chemotherapy in platinum-sensitive recurrent low-grade serous ovarian cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004083-25	Andere Population
282.	2020-004662-19	A PHASE 2 STUDY OF ALX148 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (ASPEN-04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004662-19	Andere Population
283.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78	Andere Population
284.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005562-34	Andere Population
285.	2020-005649-17	A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Investigational Agents in Combination with Etoposide and Cisplatin or Carboplatin for the First-Line Treatment of Participants with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-B99). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005649-17	Andere Population
286.	2020-005708-20	A Phase 2 Study of Magrolimab Combination Therapy in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005708-20	Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
287.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003166-12	Andere Population
288.	2021-006795-16	Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in non-squamous lung cancer: a non-inferiority study-PULSE. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006795-16	Andere Population
289.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001440-18	Andere Population
290.	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: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001975-15	Andere Population
291.	2022-002680-30	A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPIONBreast03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 26.05.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002680-30	Andere Population

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 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 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AEGEAN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Durvalumab in der adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Placebo in der adjuvanten Behandlung bei Patient:innen mit resezierbarem NSCLC im Stadium IIA bis IIIB (N2). Primäre Ziele sind der Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Durvalumab postoperativ gegenüber Placebo + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Placebo postoperativ hinsichtlich des EFS. Weiteres primäres Ziel ist der Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation gegenüber Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des pCRs. Hypothese: H0: Es gibt kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen H1: Es gibt einen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1. Durvalumab in Kombination mit 4 Zyklen einer Chemotherapie vor der Operation gefolgt von Durvalumab als Monotherapie postoperativ für 12 Zyklen (Durvalumab + CTx) oder Placebo in Kombination mit 4 Zyklen einer Chemotherapie vor der Operation gefolgt von Placebo postoperativ für 12 Zyklen (Placebo + CTx).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es liegen sechs Protokollversionen vor, deren wichtigste Änderungen der Methodik (nach Beginn der Rekrutierung) im Folgenden aufgeführt werden. <u>Protokollversion 3.0 vom 26.11.2019</u> - EFS wird zum zusätzlichen primären Endpunkt deklariert, zuvor sekundärer Endpunkt - DFS (zuvor sekundärer Endpunkt, wird zum zusätzlichen sekundären Hauptendpunkt deklariert) - Die Definitionen der Endpunkte EFS und DFS wurden aktualisiert (einschließlich einer wesentlichen Aktualisierung, um die BICR als Bewertungsmethode [anstelle der Bewertung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durch den Prüfarzt oder die Prüferärztin] gemäß RECIST 1.1 festzulegen), um die Änderung der primären (Hinzufügung von EFS) und der sekundären Hauptendpunkte (Hinzufügung von DFS) widerzuspiegeln und um die Übereinstimmung mit den von der FDA empfohlenen Definitionen und der vorherrschenden klinischen Praxis zu gewährleisten. • Einschlusskriterium #14 wurde dahingehend angepasst, dass für die Bestimmung des EGFR/ALK-Mutationsstatus die Vorlage von Tumorgewebe erforderlich ist, anstatt dass der Status vor der Randomisierung bestimmt werden muss, bis die Obergrenze von ca. 20% erreicht ist. • Die Einschlusskriterien #15 bis #26 wurden entfernt und in den Leitfaden für das Vorgehen mit Durvalumab bei adjuvanten oder chirurgischen Eingriffen erfasst, da sie ein Leitfaden für die Durchführung der Operation/adjuvanten Behandlung waren und keine Einschlusskriterien. <u>Protokollversion 4.0 vom 15.04.2021</u> • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation mit Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des pCRs ist primäres Zielkriterium, anstatt sekundär, wie bisher • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation mit Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des mPR ist sekundäres Zielkriterium, anstatt primär, wie bisher • Die Anzahl der Patienten aus China, die potenziell in die Studie aufgenommen werden sollen, wurde von „bis zu 120“ insofern geändert, dass sie etwa 20% der primären Analysepopulation entspricht, um mit dem derzeit geplanten Design für die China-Kohorte übereinzustimmen. • Einschlusskriterium #5 wurde präzisiert, dass neu diagnostizierte und zuvor unbehandelte Patient:innen mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem NSCLC für diese Studie in Frage kommen. • Die Zulassungskriterien für die Operation wurden bei den Einschlusskriterien (#15/#16) angehängt (bis dahin bei Kriterien für die Zulassung zur Operation). ○ Beschreibung der Arten von Operations-Verfahren, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie geplant sind. ○ Patient:innen, die eine ausreichende Herz- und Lungenfunktion haben. • Ausschlusskriterium #12 wurde präzisiert, um zu erklären, dass synchrone oder metachrone NSCLC-Tumore desselben oder gemischten histologischen Subtyps ausgeschlossen werden sollen. • Hinzufügen von Ausschlusskriterium #28, dass Patient:innen mit einem dokumentierten Ergebnis einer EGFR-Mutation oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ALK-Translokation nicht mehr für diese Studie in Frage kommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patient:innen alle folgenden Kriterien erfüllen: 1. Fähigkeit, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, die die Einhaltung der in der Einverständniserklärung und im CSP aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einschließt. 2. Vorlage der unterzeichneten und datierten schriftlichen ICF vor allen obligatorischen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. 3. Vorlage der unterzeichneten und datierten schriftlichen ICF vor der Entnahme von Proben für die genetische Analyse. 4. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings. Für Patient:innen mit dem Alter < 20 Jahre in Japan wird eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung der Patient:innen und der gesetzlichen Vertreter:innen eingeholt. 5. Neu diagnostizierte und zuvor unbehandelte Patient:innen mit histologisch oder zytologisch nachgewiesenem NSCLC. Die Patient:innen sollten eine resezierbare Erkrankung (Stadium IIA bis Stadium IIIB [N2]) haben (gemäß Version 8 des IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016) und zum Zeitpunkt des Screenings Kandidat:innen für eine Lobektomie, Sleeve-Resektion oder Bilobektomie sein. • Zum Zeitpunkt des Screenings muss eine vollständige chirurgische Resektion des primären NSCLC als erreichbar angesehen werden, wie durch eine multidisziplinäre Bewertung festgestellt wurde, die einen Thoraxchirurgen oder eine Thoraxchirurgin einschließen sollte, der oder die Lungenkrebsoperationen als maßgeblichen Teil seiner oder ihrer Tätigkeit durchführt. - T4-Tumore sind nur zulässig, wenn sie allein aufgrund ihrer Größe (mehr als 7 cm) als T4-Tumor definiert wurden. Jeder andere Grund für T4 (z. B. Anhaftung an eine der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Luftröhre, Nervus laryngeus recurrens, Speiseröhre, Wirbelkörper, Carina) wird als nicht geeignet betrachtet. • Der Nodalstatus sollte mittels Ganzkörper-FDG-PET und kontrastverstärkter CT untersucht werden. Wenn der PET/CT-Scan im Mediastinum positiv war oder wenn der Scan negativ war, aber ein zentraler Tumor von $T > 3$ cm oder klinisch N1 vorlag, wird empfohlen, den Nodalstatus durch Biopsie mittels endobronchialen Ultraschall, Mediastinoskopie oder Thorakoskopie nachzuweisen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Obligatorische MRT des Gehirns (bevorzugt) mit intravenösem Kontrastmittel oder CT des Gehirns mit intravenösem Kontrastmittel zum Zeitpunkt des Staging. 6. WHO/ECOG Status von 0 oder 1 bei der Einschreibung 7. Mindestens eine Läsion, die nicht kürzlich bestrahlt wurde, die zu Baseline gemäß RECIST 1.1 als Zielläsion eingestuft wurde. Die Tumorbeurteilung mittels CT oder MRT muss innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt worden sein. 8. Keine vorherige Exposition zu immunvermittelnden Therapien, einschließlich anderer Anti-CTLA-4-, Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- und Anti-PD-L2-Antikörper, davon ausgenommen sind therapeutische Impfstoffe gegen Krebserkrankungen. 9. Adäquate Organ- und Knochenmarkfunktionen, die wie folgt definiert sind: • Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL • Absolute Anzahl an Neutrophilen $\geq 1,5 \cdot 10^9/L$ • Anzahl der Blutplättchen $\geq 100 \cdot 10^9/L$ • Serum Bilirubin $\leq 1,5 \cdot ULN$. Patient:innen mit bestätigtem Gilbert's Syndrom dürfen von ihrer Ärztin/ihrem Arzt zugelassen werden. • ALT und AST $\leq 2,5 \cdot ULN$ • Gemessener CrCL >40 mL/min oder berechnete CrCL >40 mL/min mittels <i>Cockcroft-Gault</i> (mit dem aktuellen Körpergewicht) Männliche Patienten: $CrCl (mL/min) = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$ Weibliche Patienten: $CrCl (mL/min) = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter}) \times 0,85}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$ 10. Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen 11. Körpergewicht >30 kg 12. Männlich und/oder weiblich 13. Die Bestätigung der Tumor-PD-L1-Expression bei Patient:innen sollte vor der Randomisierung mit dem Ventana PD-L1 (SP263) Assay an formalinfixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben erfolgen, wobei die Tests vom Zentrallabor durchgeführt wurden. Zu den Proben für die PD-L1-Untersuchung können die folgenden gehören: • Neu entnommenes Tumorgewebe (bevorzugt) oder Archivgewebe (<3 Monate alt). • Wenn die PD-L1-Expression der Patient:innen bereits mit dem analytisch validierten Ventana PD-L1 (SP263) Assay als Teil des Screenings für eine andere Studie von AstraZeneca untersucht wurde, konnte dieses Testergebnis für die Bestimmung der Eignung verwendet werden. 14. Bereitstellung einer ausreichenden Anzahl von Tumorbiopsieproben zur Bewertung und Bestätigung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		EGFR-Mutations- und ALK-Translokation-Status (sowie der PD-L1-Expression wie oben beschrieben) während des Screenings. Wenn ein lokales Labor den ALK-Translokationsstatus getestet hat, muss ein gut validiertes, von der lokalen Behörde zugelassenes Kit verwendet worden sein. Der EGFR-Mutationsstatus wurde zentral getestet. Patient:innen mit KRAS-Mutationen in ihren Tumoren mussten nicht auf den EGFR-Mutations-/ALK-Translokationsstatus getestet werden, und Patient:innen mit Plattenepithelkarzinom mussten nicht auf den ALK-Translokationsstatus getestet werden. 15. Die Patient:innen sind für die Aufnahme geeignet, wenn die geplante Operation eine Lobektomie, Manschetten-Resektion oder Bilobektomie war, wie vom behandelnden Chirurgen bzw. der behandelnden Chirurgin auf der Grundlage der Ausgangsbefunde festgelegt. 16. Die Herz- und Lungenfunktion der Patient:innen sind nach einer multidisziplinären Beurteilung als ausreichend eingestuft. Ein prä- oder postbronchodilatatorischer FEV₁-Wert von 1,0 L und >40% postoperativ vorhergesagter Wert. Die Verwendung dieser Grenzwerte zur Beurteilung der Eignung für eine Resektion sollte sich an den Ergebnissen eines kardiopulmonalen Belastungstests orientieren, wie er in den ESMO-Leitlinien zur Risikobewertung vor der Behandlung beschrieben ist. Sowohl ein FEV₁- als auch ein DLCO-Test sind für die Beurteilung der Lungenfunktion vor der Resektion erforderlich. <u>Ausschlusskriterien</u> Jedes der folgenden Kriterien wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet: 1. Vorgeschichte einer allogenen Organtransplantation. 2. Aktive oder frühere dokumentierte Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen (einschließlich entzündlicher Darmerkrankungen [z. B. Colitis oder Morbus Crohn], Divertikulitis [mit Ausnahme der Divertikulose], systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose-Syndrom oder Morbus Wegener [z. B. Granulomatose mit Polyangiitis, Morbus Basedow, rheumatoide Arthritis, Hypophysitis oder Uveitis]). Ausnahmen von diesem Kriterium sind die folgenden: • Patient:innen mit Vitiligo oder Alopezie • Patient:innen mit Hypothyreose (z. B. nach Hashimoto-Syndrom), die stabil auf Hormonersatz eingestellt sind • Jede chronische Hautkrankheit, die keine systemische Therapie erfordert • Patient:innen, die in den letzten 5 Jahren nicht aktiv erkrankt waren, können in die Studie aufgenommen werden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		jedoch nur nach Absprache mit der/dem Studienärztin /Studienarzt bzw. mit dem/der Medizinwissenschaftler:in • Patient:innen mit Zöliakie, die nur durch Ernährung kontrolliert wird. 3. Unkontrollierte interkurrente Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, laufende oder aktive Infektionen, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unkontrollierter Bluthochdruck, instabile Angina pectoris, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, aktive ILD, schwere chronische gastrointestinale Erkrankungen in Zusammenhang mit Durchfall oder psychiatrische Erkrankungen/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken, welche das Risiko des Auftretens von UE erheblich erhöhen oder die Fähigkeit der Patient:innen, eine schriftliche Einwilligungserklärung zu geben, mindern. 4. Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, mit Ausnahme der folgenden Fälle: • Bösartiger Tumor, der mit kurativer Absicht behandelt wurde und bei dem keine aktive Erkrankung bekannt ist, ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis des Prüfpräparates und mit einem geringen potenziellen Risiko für ein Wiederauftreten • Adäquat behandelter nicht-melanotischer Hautkrebs oder Lentigo Maligna ohne Anzeichen einer Erkrankung • Adäquat behandeltes Karzinom in situ ohne Krankheitsanzeichen 5. Vorgeschichte einer aktiven primären Immunschwäche 6. Aktive Infektionen einschließlich Tuberkulose (klinische Evaluation mit klinischer Vorgeschichte, physischer und radiographischer Untersuchung, Tuberkulostest nach örtlicher Praxis), HBV (bekanntes positives HBsAg-Ergebnis), HCV, HIV (positive HIV-1/2-Antikörper). Patient:innen mit einer vergangenen oder überwundenen HBV-Infektion (Anwesenheit von Anti-HBc-Antikörpern und Abwesenheit von HBsAg) sind erlaubt. Patient:innen mit HCV-Antikörpern kommen nur in Betracht, wenn die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) negativ für HCV-RNA gewesen ist. 7. Nicht resektabler NSCLC, eingestuft durch eine multidisziplinäre Beurteilung, an der ein Thoraxchirurg oder eine Thoraxchirurgin beteiligt sein muss, der oder die Lungenkrebsoperationen als maßgeblichen Teil seiner oder ihrer Tätigkeit durchführt. 8. Patient:innen, die im Rahmen ihres Behandlungsplans eine präoperative Strahlentherapie erhalten haben. 9. Patient:innen, die Hirnmetastasen oder eine Kompression des Rückenmarks haben. Bei allen Patient:innen sollte vor Studienbeginn eine MRT (bevorzugt) oder eine hochwertige CT mit intravenösem Kontrastmittel des Gehirns durchgeführt werden. 10. Stadium IIIB N3, IIIC, IVA und IVB NSCLC.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Mittlere QTcF ≥ 470 ms, berechnet aus bis zu 3 EKGs (innerhalb von 30 Minuten). 12. Vorhandensein von mehr als einem Primärtumor, wie z. B.: gemischte kleinzellige und NSCLC-Histologie; synchrone oder metachrone Tumore, die unterschiedliche Primärtumore darstellen könnten. 13. Bekannte Allergie oder Hypersensibilität gegen eines der Studienmedikamente oder Trägerstoffe der Studienmedikamente. 14. Jegliche medizinische Kontraindikation für die Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie-Dublette, wie sie in der lokalen Fachinformation aufgeführt ist. 15. Patient:innen, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine der folgenden Operationen geplant ist: Pneumonektomie, Segmentektomie oder Keilresektion. 16. Jede gleichzeitige Chemotherapie, Prüfpräparat, biologische oder hormonelle Therapie zur Krebsbehandlung. Die gleichzeitige Anwendung einer Hormontherapie für nicht krebsbedingte Erkrankungen (z. B. eine Hormonersatztherapie) ist zulässig. 17. Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder mit einem breiten Bestrahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 18. Erhalt eines abgeschwächten Lebendimpfstoffs innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparat. <i>Hinweis:</i> Patient:innen, die in die Studie aufgenommen sind, sollten während der Behandlung mit dem Prüfpräparat und bis zu 30 Tage nach der letzten Prüfpräparatsdosis keinen Lebendimpfstoff erhalten. 19. Größere chirurgische Eingriffe (gemäß Definition der/des Prüffärztin/Prüfarztes) innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Prüfpräparates. 20. Derzeitige oder frühere Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis von Durvalumab. Ausnahmen von diesem Kriterium waren: • Intranasal, inhaliert, topische Steroide oder lokale Steroidinjektion (z. B. intraartikuläre Injektion) • Systemische Kortikosteroide in physiologischen Dosen von höchstens 10 mg/Tag an Prednison oder dessen Äquivalent. • Steroide als Prämedikation bei Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. als Prämedikation bei CT-Untersuchungen). 21. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, welches in den letzten 4 Wochen verabreicht wurde. 22. Vorherige Zuweisung zu einem Prüfpräparat in der vorliegenden Studie. 23. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, es sei denn, es handelt sich um eine klinische Beobachtungsstudie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(nicht-interventionell) oder um die Nachbeobachtungsphase einer interventionellen Studie. 24. Vorherige Randomisierung oder Behandlung in einer früheren klinischen Studie mit Durvalumab unabhängig von der Zuweisung zum Behandlungsarm. 25. Patient:innen, die schwanger sind, stillen, oder im fortpflanzungsfähigen Alter sind, die nicht bereit waren, vom Screening an bis 90 Tage nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. 26. Beurteilung durch die Prüfer:in bzw. den Prüfer, dass die Patientin bzw. der Patient für die Teilnahme an der Studie ungeeignet ist, wenn es unwahrscheinlich ist, dass die Patientin/der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen nicht einhalten kann. 27. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der optionalen (DNA) Genetik-Forschungskomponente der Studie sind die folgenden: • Frühere allogene Knochenmarktransplantation • Nicht leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen nach der genetischen Probenentnahme. 28. Patient:innen mit einem dokumentierten Testergebnis, das das Vorhandensein einer EGFR-Mutation oder einer ALK-Translokation bestätigt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt 183 Zentren in den folgenden 28 Ländern, haben Patient:innen aufgenommen: Argentinien (8), Belgien (2), Brasilien (11), Bulgarien (1), Chile (2), China (26), Costa Rica (2), Deutschland (4), Frankreich (4), Indien (10), Italien (8), Japan (13), Kanada (5), Mexiko (7), Niederlande (1), Österreich (5), Peru (2), Philippinen (1), Polen (4), Republik Korea (6), Rumänien (1), Russland (10), Spanien (8), Taiwan (8), Thailand (5), Ungarn (5), USA (20) und Vietnam (4).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Arm 1: Durvalumab + CTx</u> 1.500 mg Durvalumab i.v. Q3W für maximal 4 Zyklen in Kombination mit 4 Zyklen einer platinhaltigen Standard-Chemotherapie (neoadjuvante Phase) gefolgt von einer Operation und nachfolgend 1.500 mg Durvalumab i.v. Q4W für maximal 12 Zyklen (adjuvante Phase) <u>Arm 2: Placebo + CTx</u> Placebo i.v. Q3W für maximal 4 Zyklen in Kombination mit 4 Zyklen einer platinhaltigen Standard-Chemotherapie (neoadjuvante Phase) gefolgt von einer Operation und nachfolgend Placebo i.v. Q4W für maximal 12 Zyklen (adjuvante Phase) Die platinbasierten Standard-Chemotherapien als Kombination zu Durvalumab (Arm 1) und Placebo (Arm 2) in der neoadjuvanten Phase sind je nach Histologie:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• <u>Plattenepitheliale Histologie:</u> Carboplatin + Paclitaxel: Carboplatin – AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m² i.v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. • <u>Plattenepitheliale Histologie:</u> Cisplatin + Gemcitabin: Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen und Gemcitabin 1.250 mg/m² i.v. an Tag 1 und Tag 8 jedes 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. <i>Hinweis:</i> Bei Patient:innen mit Begleiterkrankungen oder bei Patient:innen, die Cisplatin nach Einschätzung der/des Prüfarztin/Prüfarztes nicht vertragen, kann Carboplatin AUC 5 ab Zyklus 1 verabreicht werden. Darüber hinaus können die Patient:innen bei ungünstiger Verträglichkeit zu jedem beliebigen Zeitpunkt während der Studie von Cisplatin auf Carboplatin umgestellt werden (Wenn die Voraussetzungen für die Umstellung der Therapie erfüllt sind). • <u>Nicht-plattenepitheliale Histologie:</u> Pemetrexed + Cisplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Cisplatin 75 mg/m² i.v. an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus für 4 Zyklen. Bei ungünstiger Verträglichkeit können die Patient:innen zu jedem Zeitpunkt der Studie von Cisplatin auf Carboplatin umgestellt werden (Wenn die Voraussetzungen für die Umstellung der Therapie erfüllt sind). • <u>Nicht-plattenepitheliale Histologie:</u> Pemetrexed + Carboplatin: Pemetrexed 500 mg/m² und Carboplatin AUC 5 als i.v. an Tag 1 eines jeden dreiwöchigen Zyklus für 4 Zyklen.
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	<u>Primäre Zielkriterien</u> • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Durvalumab als Monotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von Placebo hinsichtlich des EFS • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation mit Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des pCR <u>Sekundäre Zielkriterien</u> • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Durvalumab postoperativ mit Placebo + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Placebo postoperativ hinsichtlich des DFS und OS • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation mit Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des mPR • Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Durvalumab postoperativ mit Placebo + Chemotherapie verabreicht vor der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Operation gefolgt von Placebo postoperativ bei Patient:innen mit PD-L1 TC $\geq 1\%$ hinsichtlich des EFS, pCR, DFS, mPR und OS - Vergleich von krankheitsbezogenen Symptomen und HRQoL bei behandelten Patient:innen mit Durvalumab + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Durvalumab postoperativ mit Placebo + Chemotherapie verabreicht vor der Operation gefolgt von Placebo postoperativ - PK von Durvalumab - Untersuchung der Immunogenität von Durvalumab <u>Safety-Zielkriterien</u> - Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Durvalumab + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Durvalumab postoperativ im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie verabreicht vor der Operation gefolgt von Placebo postoperativ <u>Explorative-Zielkriterien</u> - Untersuchung der Auswirkungen auf <i>Circulating Tumor Deoxyribonucleic Acid</i> (ctDNA), Tumorproteine und/oder RNA-basierte Biomarker im Blut von Patient:innen, die mit Durvalumab + Chemotherapie vor der Operation verabreicht gefolgt von Durvalumab postoperativ behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie verabreicht vor der Operation gefolgt von Placebo postoperativ sowie Assoziationen mit klinischen Endpunkten - Untersuchung der Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf den Nutzen für den Gesundheitszustand - Untersuchung der Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen - Untersuchung der Auswirkung des Mikrobioms des Dickdarms zu Baseline auf das Ansprechen auf die Behandlung und des Ansprechens auf die Behandlung auf das Mikrobiom im Laufe der Zeit - Bewertung behandlungsbedingter Symptome anhand von PRO-CTCAE - Bewertung des Gesamteindrucks der Patient:innen über den Schweregrad ihrer Krebs Symptome mit Hilfe von PGIS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es lagen sechs Protokollversionen vor, deren wichtigste Änderungen im Folgenden aufgeführt werden. <u>Protokollversion 3.0 vom 26.11.2019</u> - EFS wird zum zusätzlichen primären Endpunkt deklariert, zuvor sekundärer Endpunkt - DFS (zuvor sekundärer Endpunkt, wird zum zusätzlichen sekundären Hauptendpunkt deklariert)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Definitionen der Endpunkte EFS und DFS wurden aktualisiert (einschließlich einer wesentlichen Aktualisierung, um die BICR als Bewertungsmethode [anstelle der Bewertung durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin] gemäß RECIST 1.1 festzulegen), um die Änderung der primären (Hinzufügung von EFS) und der sekundären Hauptendpunkte (Hinzufügung von DFS) widerzuspiegeln und um die Übereinstimmung mit den von der FDA empfohlenen Definitionen und der vorherrschenden klinischen Praxis zu gewährleisten. <u>Protokollversion 4.0 vom 15.04.2021</u> - Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation mit Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des pCRs ist primäres Zielkriterium, anstatt sekundär, wie bisher - Vergleich der Wirksamkeit von Durvalumab + Chemotherapie gegeben vor der Operation mit Placebo + Chemotherapie gegeben vor der Operation hinsichtlich des mPR ist sekundäres Zielkriterium, anstatt primär, wie bisher Der Grund für die Umstellung auf pCR als primären pathologischen Endpunkt liegt darin, dass die historisch erwartete pCR-Rate bei alleiniger Chemotherapie umfassender untersucht wurde, die Reproduzierbarkeit unter Patholog:innen wahrscheinlich höher ist und neue Daten aus Studien mit neoadjuvanter Immuntherapie mehr Informationen über ihre klinische Relevanz liefern. - Die Definition von pCR und mPR wurde angepasst, um den Definitionen von der IASLC zu entsprechen - Das Zielkriterium OS wurde vom sekundären Endpunkt zum sekundären Hauptendpunkt klassifiziert, damit es in die Strategie des multiplen Testens aufgenommen werden konnte. <u>Protokollversion 5.0 vom 10.12.2021</u> - Klarstellung der Definition des Endpunktes EFS von dokumentiertem Fortschreiten des Lungenkrebses zu lokalem oder entferntem Wiederauftreten Anpassung an die Definition, die mit den FDA-Richtlinien für Endpunkte klinischer Studien für die Zulassung von Krebsmedikamenten und Biologika übereinstimmt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In die Studie sollten etwa 1.333 Patient:innen aufgenommen werden, um etwa 800 Patient:innen in der ITT-Population und etwa 740 Patient:innen in der mITT-Population randomisieren zu können. Die Studie war so angelegt, dass sie den EFS- und pCR-Vorteil des Durvalumab + CTx Arms gegenüber dem Placebo + CTx Arm bei Patient:innen mit resezierbarem NSCLC charakterisieren sollte. Insgesamt 0,5% (Alpha) Fehler vom Typ I wurden dem Endpunkt pCR zugewiesen. Die finale Analyse der pCR sollte erfolgen, wenn alle Patient:innen (d.h. ca. 800 Patient:innen in der ITT-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und 740 Patienten in der mITT-Population) die Möglichkeit hatten, sich einer Operation zu unterziehen und die pathologische Beurteilung (sofern zutreffend) abgeschlossen hatten. In der finalen pCR-Analyse hat die Studie eine Power von mehr als 90%, um einen statistisch signifikanten Unterschied bei der pCR von 12% mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,4972% festzustellen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die pCR-Rate bei den Patient:innen, die auf Placebo + CTx randomisiert wurden, 4% betrug. Dem Endpunkt EFS wurden ursprünglich insgesamt 4,5% (Alpha) Fehler vom Typ I zugewiesen. Die finale EFS Analyse soll durchgeführt werden, wenn etwa 371 EFS-Ereignisse gemeldet wurden (etwa 50% Reifegrad in der mITT-Population). Für die finale EFS-Analyse gilt: Wenn das wahre HR 0,67 beträgt, bietet die finale Analyse der Studie eine Power von mehr als 90%, um einen statistisch signifikanten EFS-Effekt mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 3,8260% nachzuweisen (unter der Annahme eines Gesamtalphas von 4,5% und Berücksichtigung von 2 IAs mit 30% bzw. 40% Datenreife). Dies entspricht einem Vorteil von 16 Monaten (konservative Schätzung unter Annahme proportionaler Hazards; 17,6 Monate Vorteil unter Annahme nichtproportionaler Hazards) beim medianen EFS gegenüber einem angenommenen medianen EFS von 33 Monaten unter Placebo + CTx.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie waren Zwischenanalysen (IA) für die primären Endpunkte pCR (eine geplante IA) und EFS (2 geplante IAs) geplant. Das der pCR zugewiesene Alpha-Niveau wird zu den Zeitpunkten der IA und der primären (d. h. finalen) Analyse durch die Lan-DeMets-Spending-Function mit der O'Brien-Fleming-Grenze kontrolliert, wobei das zum Zeitpunkt der IA angewandte Signifikanzniveau vom Anteil der verfügbaren Informationen abhängt. <u>IA für pCR</u> • Diese IA sollte erfolgen, nachdem ca. 800 Patient:innen in der ITT-Population randomisiert worden waren und ca. 400 randomisierte Patient:innen ohne bekannte EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation in der mITT-Population eine Mindestnachbeobachtungszeit von ca. 7 Monaten vor dem DCO hatten, um Zeit für die Operation und ggf. für den Abschluss der pCR-Bewertung durch ein zentrales Pathologielabor zu haben. <u>IA für EFS</u> • Die 1. IA sollte durchgeführt werden, wenn etwa 224 EFS Ereignisse gemeldet worden waren (etwa 30% Reifegrad in der mITT-Population). • Die 2. IA sollte durchgeführt werden, wenn etwa 296 EFS-Ereignisse gemeldet worden waren (etwa 40% Reifegrad in der mITT-Population).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt über ein IXRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zur Randomisierung erhält die Prüfvärztin/der Prüfarzt oder ein entsprechend geschulter Delegierter eine eindeutige Randomisierungsnummer über das IXRS. Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware erstellt, die ein Standardverfahren zum Erzeugen von Randomisierungsnummern beinhaltet. Für jedes Stratum wird eine Randomisierungsliste erstellt. Es wird eine Blockrandomisierung verwendet und alle Zentren verwenden die gleiche Liste, um ein Ungleichgewicht in der Anzahl der Patient:innen, die jedem Behandlungsarm zugewiesen sind, zu minimieren. Um ein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen (bei der Randomisierung) für wichtige Tumormerkmale zu gewährleisten, die ein erhebliches Potenzial haben, prognostisch zu sein oder das Ansprechen auf die Behandlung zu beeinflussen, wurde die Randomisierung nach Krankheitsstadium (Stadium II vs. Stadium III) und PD-L1-Expressionsstatus (TC <1% vs. TC ≥1%) stratifiziert. Das Zuteilungsverhältnis beträgt 1:1
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	Zuteilung zur Studienmedikation wird durch das IXRS durchgeführt (unabhängig und zentral). Das IXRS stellt die Identifikationsnummer zur Verfügung, die den Patient:innen bei der Randomisierungsvisite und allen folgenden Behandlungsvisiten zugewiesen wird.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgt über ein IXRS.
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	a) Ja b) Ja c) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Studienmedikament und Placebo waren optisch identisch für Patient:innen und wurden i.v. verabreicht. Das Volumen der Kochsalzlösung für Placebo entspricht dem Volumen von Durvalumab.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen</u> Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen. Die Behandlungsgruppen werden auf der Grundlage der randomisierten Studienbehandlung verglichen, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber anschließend keine Studienbehandlung erhalten haben, werden in der Analyse in der Behandlungsgruppe berücksichtigt, in die sie randomisiert wurden. Die mITT-Population umfasst alle Patient:innen der ITT-Population, mit Ausnahme derjenigen, deren Tumore bekannte EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweisen. Die Behandlungsarme werden auf der Grundlage der randomisierten Studienbehandlung verglichen, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Das Resected Set besteht aus allen Patient:innen der ITT-Population, die nach der neoadjuvanten Phase eine chirurgische Resektion hatten, die keine R2-Ränder aufweisen und deren erster Scan nach der Operation keine auswertbare Erkrankung zeigt (definiert als keine R2-Ränder nach der Operation und kein RECIST-Nachweis der Erkrankung). Die Behandlungsarme werden auf der Grundlage der randomisierten Studienbehandlung verglichen, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Das modifizierte Resected Set besteht aus allen Patient:innen der resezierten Population, mit Ausnahme derjenigen, deren Tumor EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen aufweist. Sofern nicht anders angegeben, wird diese Analysegruppe nur für das DFS verwendet. Die Behandlungsarme werden auf der Grundlage der randomisierten Studienbehandlung verglichen, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Die PD-L1 $\geq 1\%$ TC-Analysepopulation umfasst die Untergruppe der Patient:innen in der mITT-Population, deren PD-L1-Expressionsstatus zu Studienbeginn PD-L1 TC $\geq 1\%$ ist, wie durch den Ventana PD-L1 (SP263) IHC-Assay definiert und im IWRS-System aufgezeichnet. Die PD-L1 $\geq 1\%$ TC-Analysepopulation nach Resektion umfasst die Untergruppe der Patient:innen in der modifizierten resezierten Population, deren PD-L1-Status bei Studienbeginn PD-L1 TC $\geq 1\%$ ist, wie durch den Ventana PD-L1 (SP263) IHC-Assay definiert und im IWRS-System aufgezeichnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das SAS umfasste alle randomisierten Patient:innen in der Gesamtkohorte, die mindestens eine Dosis (in beliebiger Höhe) einer der Studienbehandlungen erhalten hatten. Die PK-Analyse umfasste alle Patient:innen in der Gesamtkohorte, die mindestens eine Dosis (in beliebiger Höhe) von Durvalumab gemäß dem Protokoll erhalten hatten und für die PK-Daten nach der Dosis verfügbar waren. Die ADA-Analyse umfasste alle Patient:innen, bei denen der ADA-Baselinewert und mindestens ein ADA-Ergebnis nach dem Baselinewert vorhanden waren. <u>Analyse der primären Endpunkte</u> • EFS: HR und KI geschätzt anhand des Cox Proportional Hazard Modells, stratifizierter Log-Rank-Test • pCR: stratifizierter CMH-Test <u>Analyse der sekundären, explorativen und Sicherheitsendpunkte</u> • DFS: HR und KI geschätzt anhand des Cox Proportional Hazard Modells, stratifizierter Log-Rank-Test • MPR: stratifizierter CMH-Test • OS: HR und KI geschätzt anhand des Cox Proportional Hazard Modells, stratifizierter Log-Rank-Test • Zeit bis Verschlechterung (EORTC QLQ-C30): stratifizierter Log-Rank-Test • Veränderung gegenüber der Baseline (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13): MMRM-Analyse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das EFS sollten folgende Subgruppenanalysen durchgeführt werden (aber nicht darauf beschränkt): • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter zur Randomisierung (<65 vs. ≥65 Jahren) • PD-L1-Expressionsstatus (<1% vs. ≥1%) gemäß IXRS • PD-L1-Expressionsstatus (<1% vs. ≥1%) gemäß eCRF • PD-L1-Expressionsstatus (<25% vs. ≥25%) gemäß eCRF • PD-L1-Expressionsstatus (<50% vs. ≥50%) gemäß eCRF • PD-L1-Expressionsstatus (<1% vs. ≥1%) gemäß eCRF (nur DFS) • Histologie (Plattenepithelzellen vs. Nicht-Plattenepithelzellen) • Krankheitsstatus (Stadium II vs. Stadium III) gemäß IXRS • Krankheitsstatus (Stadium II vs. Stadium III) gemäß eCRF • Raucherstatus (Aktueller Raucher vs. früherer Raucher vs. Nichtraucher) • Abstammung (asiatisch vs. nicht asiatisch) • Region (Asien, Europa, Nordamerika, Südamerika) • WHO/ECOG Status (0 vs. 1) • Chemotherapie-Doublette zu Baseline (Cisplatin vs. Carboplatin) • Zyklen der neoadjuvanten Therapie (≤3 vs. 4) (nur DFS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Befallene Lymphknotenstationen (einzelne Lymphknotenstation [N2] vs. mehrere Lymphknotenstationen [N2])
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	Datenschnitt: 10. Mai 2024 (EFS IA2) Durvalumab + CTx a) Randomisiert: 400 b) Neo-adjuvante Behandlung erhalten: 400 Studienbegleitende Operation: 324 Adjuvante Behandlung erhalten: 265 c) mITT-Population: 366 Placebo + CTx a) Randomisiert: 402 b) Neo-adjuvante Behandlung erhalten: 399 Studienbegleitende Operation: 327 Adjuvante Behandlung erhalten: 265 c) mITT-Population: 374
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patientin/des ersten Patienten: 06. Dezember 2018 Einschluss der letzten Patientin/des letzten Patienten: 18. März 2022 Dauer der Nachbeobachtung: Bis zum Tod (letzte Visite) oder Beendigung der Studie 1. Datenschnitt: 14. Januar 2022 (pCR IA) 2. Datenschnitt: 10. November 2022 (EFS IA1) 3. Datenschnitt: 10. Mai 2024 (EFS IA2)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010 (52). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

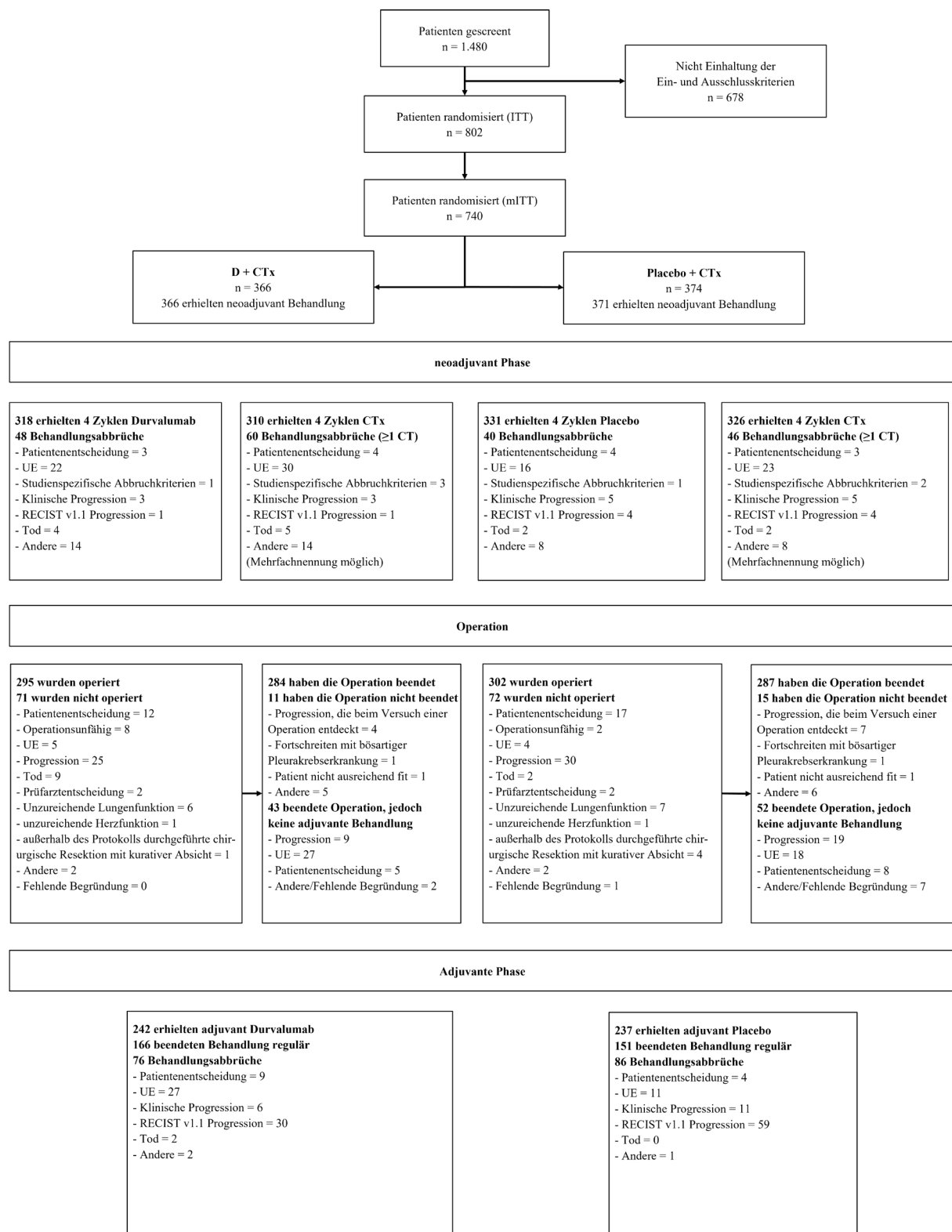


Abbildung 12: Flow-Chart der Studie AEGEAN (Datenschnitt: 10. Mai 2024)

Quelle: (12)

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 671

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (4 Zyklen) in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab (13 Zyklen) vs. Placebo (4 Zyklen) in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie gefolgt von chirurgischer Resektion und adjuvanter Gabe von Placebo (13 Zyklen) bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbaren NSCLC in den Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2). Das Ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren primäres Studienziel der Studie KEYNOTE 671. Das Ereignisfreie Überleben wurde durch die lokalen Patholog:innen oder Prüfärzt:innen bewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Studienarme randomisiert: Interventionsarm: • Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) • Adjuvante Phase: Pembrolizumab Kontrollarm: • Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) • Adjuvante Phase: Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 5 vom 18.07.2019:</u> • Das Protokoll wurde geändert, um die Stadien IIA und IIIB einzubeziehen, die Stratifizierung in Stadium II bzw. Stadium III zu aktualisieren und zusätzliche Klarstellungen im gesamten Dokument vorzunehmen, um den Studienpool der infrage kommenden Patient:innen zu vergrößern. <u>Amendment 9 vom 23.06.2021:</u> • Das Protokoll wurde geändert, um die Fortsetzung der Bildgebungsuntersuchungen für Patient:innen, die eine neue Krebstherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beginnen und deren Krankheitsprozess noch nicht fortgeschritten ist, zu spezifizieren, länderspezifische Anforderungen zu berücksichtigen und die Richtlinien zur Dosisanpassung und zum Toxizitätsmanagement für immunbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) zu aktualisieren. <u>Amendment 10 vom 24.03.2022:</u> • Änderung der Operationalisierung des EFS, so dass in der Studie die Bewertung durch den Prüfarzt und nicht mehr die zentrale Überprüfung herangezogen wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Wichtigste Einschlusskriterien:</u> • Patient:innen, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt waren und an einem zuvor unbehandelten und pathologisch bestätigten resektablen nicht-kleinzelligen Lungenkrebs im Stadium II, IIIA oder IIIB (N2) litten. Bei Lymphknotenbefall war eine pathologische Bestätigung erforderlich, während bei T3 (Rippenzerstörung) lediglich eine radiologische Dokumentation erforderlich war. Bei Patient:innen mit T2b- und T4-Tumoren konnte ein Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Scan als Surrogat für das pathologische Staging der N1-Lymphknoten verwendet werden. Auch bei pathologisch bestätigten T3N1-Tumoren und T4N0-1-Tumoren war eine Biopsiebestätigung der N2-Erkrankung nicht erforderlich, da die Kenntnis des N2-Status das Stadium nicht verändern würde. • In der Lage, sich der Protokolltherapie zu unterziehen, einschließlich notwendiger Operationen • Innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bis 1 • Angemessene Organfunktionen <u>Wichtigste Ausschlusskriterien:</u> • Eine der folgenden Tumorpositionen beziehungsweise Tumortypen: • NSCLC unter Einschluss des Sulcus Superior • LCNEC • Sarkomatöser Tumor • Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer (nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		infektiösen) Pneumonitis, die die Behandlung mit oralen oder intravenösen Steroiden erforderte (außer chronisch obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD]-Exazerbation), oder eine aktuelle Pneumonitis • Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hatte • Patient:innen, die eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist, erhalten hatten • Patient:innen, die vor der Randomisierung eine systemische Krebstherapie einschließlich Prüfpräparaten für die aktuelle bösartige Erkrankung erhalten hatten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 164 Zentren in 25 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Estland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Ukraine, UK, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvant: Pembrolizumab 200 mg i.v. in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m² i.v. in Kombination mit Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m² i.v.) alle drei Wochen für bis zu 12 Wochen (4 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität Resektion und/oder Strahlentherapie Adjuvant: Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen für bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität • <u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvant: Placebo i.v. in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m² i.v. in Kombination mit Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m² i.v.) alle drei Wochen für bis zu 12 Wochen (4 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Resektion und/oder Strahlentherapie Adjuvant: Placebo alle drei Wochen für bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität Die Operation sollte 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der neoadjuvanten Behandlungsphase erfolgen. Patient:innen, welche weniger als 4 neoadjuvante Zyklen erhielten, durften in der Studie verbleiben und sollten ebenfalls innerhalb von 4-8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation operiert werden und anschließend in die adjuvante Behandlungsphase übergehen. Falls erforderlich, sollten Patient:innen nach der Operation eine Strahlentherapie erhalten und anschließend in die adjuvante Behandlungsphase übergehen. Patient:innen, welche nicht wie ursprünglich geplant operiert wurden, sollten eine Strahlentherapie erhalten und anschließend in die adjuvante Behandlungsphase übergehen
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	Primäre Endpunkte: • Ereignisfreies Überleben • Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: • Pathologische Komplettremission • Pathologische Komplettremission • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) • Nebenwirkungen Exploratorische Endpunkte: • Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ 5D VAS) • Biomarker (genomisch, metabolisch und/oder proteomisch) im Zusammenhang mit der klinischen Reaktion auf Pembrolizumab plus Chemotherapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie werden etwa 786 Patient:innen in einem Zuteilungsverhältnis von 1 : 1 (Pembrolizumab : Kontrolle) randomisiert. Die Fallzahl wurde basierend auf den primären Endpunkten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bestimmt: Ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS). Basierend auf einer geplanten Anzahl von ~416 Ereignissen bei der finalen EFS-Analyse (Interimanalyse 2), hat die Studie für das EFS eine Power von ~90% ein HR von 0,7 bei einem Alpha = 1,0% (einseitig) zu ermitteln. Weiterhin sind schätzungsweise ~386 Tode notwendig um für das OS eine Power von ~90% bei einem Alpha = 1,48% (einseitig) zu erzielen. Basierend auf der geschätzten Zeit, die nötig ist um 326 EFS-Ereignisse zu beobachten, hat die Studie zu diesem Zeitpunkt für die sekundären Endpunkte Größeres pathologisches Ansprechen (mPR) und Pathologische Komplettremission (pCR) eine Power von ~99,1% für die mPR für die Ermittlung einer Differenz von 20 Prozentpunkten und ~99,3% für die pCR für die Ermittlung einer Differenz von 16 Prozentpunkten bei einem Alpha = 0,01% (einseitig).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Alle Analysen zum primären Endpunkt ereignisfreies Überleben sind ereignisgetrieben. Der Zeitpunkt für die Interimanalysen 1 (~326 EFS-Ereignisse) und 2 (~416 EFS-Ereignisse) wurde durch die Anzahl der EFS-Ereignisse bestimmt. Die Zeitpunkte für Interimanalysen 3 (~285 Tode) und 4 (~340 Tode) sowie die finale Analyse (~386 Tode) sind abhängig von der Anzahl der Tode.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Web- oder Sprachdialogsystem (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Expressionsstatus (TPS<50% vs. TPS≥50%), Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) und Region (Ostasien 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 erfolgte 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 generierte die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wurde in IVRS implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c)	a) Ja b) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Ja Die Studie KEYNOTE 671 ist eine doppelblinde Studie nach internen Verblindungs-Protokollen. Die Patient:innen, die Prüffärzt:innen sowie das Studienteam vor Ort, mit Ausnahme einer Apothekerin oder eines Apothekers für die Behandlungszuweisung, bleiben hinsichtlich der Behandlungszuweisung bis zur Datenbanksperre für die finale Analyse der primären Endpunkte verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das eingesetzte Placebo besteht aus normaler Kochsalzlösung und wird von einer örtlichen Apothekerin oder einem örtlichen Apotheker 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 Patient:innen umfasst. Die Patient:innen 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 zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen haben. Das EFS und das OS 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 [II vs. III], PD-L1-Expressionsstatus [TPS<50% vs TPS≥50%], Histologie [plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial] und Region [Ostasien vs. Rest der Welt]).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt: • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (weiß vs. nicht-weiß) • Tumorstadium (II vs. III) • Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien; Europa vs. Nicht-Europa) • Histologie (Plattenepithel vs. nicht-Plattenepithel) • PD-L1-Expressionsstatus (Tumor Proportion Score [TPS] ≥50% vs. <50%; ≥1% vs. <1%; ≥50% vs. 1-49% vs. <1%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen) • ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) • EGFR-Mutationsstatus (Ja vs. Nein vs. Unbekannt/Fehlend) • ALK-Translokationsstatus (Ja vs. Nein)
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	Pembrolizumab vs. Placebo a) 397 vs. 400 b) 396 vs. 399 c) 397 vs. 400
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 24. April 2018 Letzte Visite des letzten Patienten: 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.

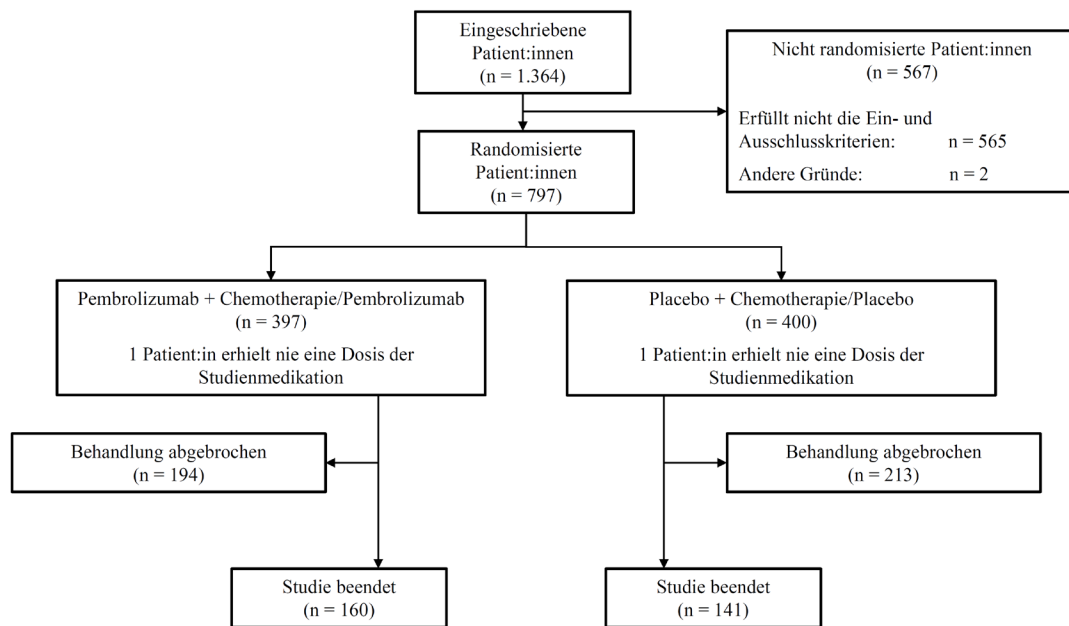


Abbildung 13: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 671

Quelle: (2)

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. Quellspezifische 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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für AEGEAN-Studie

Studie: AEGEAN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR
Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **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:

Gruppenzuteilung erfolgte durch ein IXRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der AEGEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung und Zuteilung der Patient:innen zur Studienmedikation erfolgte verdeckt, zentral und unabhängig nach IXRS. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium und PD-L1-Expressionsstatus. Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial 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:

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der mITT Population (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Per Definition schloss die mITT Population alle randomisierten Patient:innen mit Ausnahme von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen ein. Somit wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt.

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:

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren für die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben verblindet. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der mITT-Population (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Per Definition schloss die mITT-Population alle randomisierten Patient:innen mit Ausnahme von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen ein. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mittels BICR.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des ereignisfreien Überlebens wurde basierend auf der mITT-Population (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Per Definition schloss die mITT-Population alle randomisierten Patient:innen mit Ausnahme von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen ein. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

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:

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet. Die Erhebung selbst erfolgte durch ein BICR. Die Analyse des ereignisfreien Überlebens wurde basierend auf der mITT-Population (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Per Definition schloss die mITT-Population alle randomisierten Patient:innen mit Ausnahme von Patient:innen mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen ein. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde basierend auf dem mSAS (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Dieses umfasste alle Patient:innen mit Ausnahme von EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden.

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:

Es muss der Umstand genannt werden, dass aufgrund unterschiedlicher medianer Beobachtungszeiten (Durvalumab: 16,79 Monate; Placebo: 13,80 Monate) eine Ereigniszeitanalyse adäquater wäre, aufgrund der vergleichenden Daten, die für den indirekten Vergleich auf Seiten der zVT vorhanden sind, jedoch auf eine Binäranalyse mittels relativem Risiko zurückgegriffen werden musste lagen nicht vor, wodurch ein potenziell verzerrender Effekt zuungunsten von Durvalumab + CTx nicht ausgeschlossen werden kann

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patient:innen als auch die behandelnden Prüfärzt:innen waren für die Erhebung der unerwünschten Ereignisse verblindet. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde basierend auf dem mSAS (Cisplatin-Population siehe 4.3.2.1.2.1) durchgeführt. Dieses umfasste alle Patient:innen mit Ausnahme von EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Patient:innen wurden dabei gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung ausgewertet. Es kann von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes waren über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse als niedrig bewertet.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 671

Studie: KEYNOTE 671

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 671: 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)	CSR
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 671 adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. In dieser doppelblinden Studie waren Patient:innen und behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 671 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 doppelblinde 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: Ereignisfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde 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 Erhebung des Endpunkts ereignisfreies Überleben erfolgte verblindet. 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 ereignisfreies Überleben als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten und AEOSI)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde 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 der Nebenwirkungen erfolgte verblindet. Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die 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:
