

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## **Modul 4 A**

*Neoadjuvante und anschließend adjuvante Behandlung  
des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.04.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	42
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	42
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	89

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT .....	93
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT .....	96
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	145
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	155
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	176
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	182
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ).....	195
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	224
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	225
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	225
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	225
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	225
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	226
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	226
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	228
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	228
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	228
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	228
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	229
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	230
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	230
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	231
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	231
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	231
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	231
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	232
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	232
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	232
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	233
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	233
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	234
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	234
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	236
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	242
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	242
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	242
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	242
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	242

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	243
4.6	Referenzliste.....	244
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>251</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>255</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>257</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>258</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>448</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>457</b>
<b>Anhang 4-G</b>	<b>: Weitere Ergebnisse .....</b>	<b>476</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie 671 .....	20
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	32
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	42
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) .....	57
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671 .....	60
Tabelle 4-7: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 .....	63
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-15: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 671 .....	83
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	93

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben .....	96
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-26: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse (Zensierung) für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-28: Übersicht der Einzelkomponenten zur Sensitivitätsanalyse (Zensierung) für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	100
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-30: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Pathologische Komplettremission .....	105
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pathologische Komplettremission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod).....	108
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-38: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 671 .....	113
Tabelle 4-39: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 671 .....	113
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation .....	116
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	119
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	145
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	155
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	159
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	160
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	173
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	178
Tabelle 4-62: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	181

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	184
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	184
Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (Teil 1).....	185
Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (Teil 2).....	185
Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Pathologische Komplettremission.....	186
Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie .....	187
Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation.....	187
Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	188
Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	189
Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	190
Tabelle 4-73: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 191	
Tabelle 4-74: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	193
Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) .....	194
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200



Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	201
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	203
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	215
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	218
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	220
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	221

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	226
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	226
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	227
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	227
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	229
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	230
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	230
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	230
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	232
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	232
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	242
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 671 .....	449
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 671 .....	458

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung).....	63
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 671 .....	95
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671 .....	99
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE671 .....	101
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671 .....	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 671 .....	111
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 671 .....	112
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation der Studie KEYNOTE 671 .....	118
Abbildung 10: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	126
Abbildung 11: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	127
Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	128
Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	129
Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 ..	130
Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 ...	131
Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	132
Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	133
Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	134

Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	135
Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671.....	136
Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	137
Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	138
Abbildung 23: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	139
Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Alopezie des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671.....	140
Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	141
Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	142
Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671 .....	143
Abbildung 28: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 671.....	144
Abbildung 29: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	149
Abbildung 30: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	150
Abbildung 31: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .	151
Abbildung 32: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	152
Abbildung 33: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	153
Abbildung 34: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671 .....	154
Abbildung 35: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 671 .....	456

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review (Verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee)
BIPR	Blinded Independent Pathologist Review (Verblindete:r, unabhängige:r Pathologin/Pathologe)
BSC	Best-Supportive-Care
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel-Methode
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n. a.	Nicht anwendbar
n. c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCT	U. S. National Clinical Trial
n. p.	Not performed (nicht durchgeführt)
n. s.	Nicht signifikant
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death – Ligand 1
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Q3	Drittes Quartil
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries (standardisierte MedDRA-Abfragen)
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control (Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 671 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium II Stadium IIIA oder Stadium IIIB (T3-4N2) (nach Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle [Union for International Cancer Control, UICC]/American Joint Committee on Cancer [AJCC]-Klassifikation 8) (1). Die Patient:innen müssen zudem als für eine R0-Resektion geeignet eingestuft und für eine neoadjuvante Behandlung vor der geplanten Operation vorgesehen sein.

MSD folgt der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und wählt Cisplatin plus Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) bzw. Cisplatin plus Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) als Komparatoren für die neoadjuvante Phase und Best-Supportive-Care (BSC) – operationalisiert als die Gabe von Placebo – als Komparator für die adjuvante Phase der Behandlung für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der vom G-BA benannten zVT. Eine ausführlich dargelegte Rationale für die Entscheidung, strahlentherapeutische bzw. strahlenchemotherapeutische Behandlungsoptionen nicht als zVT für die vorliegende Fragestellung zu berücksichtigen, findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers. Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der vom G-BA definierten zVT erfolgt auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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

##### **Datenquellen**

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Medical Literature Analyses

and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) sowie das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 671 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko <sup>a</sup> . Die Patient:innen müssen zudem als für eine R0-Resektion geeignet eingestuft und für eine neoadjuvante Behandlung vor der geplanten Operation vorgesehen sein.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> ) 4 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 2 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA <sup>®</sup> ) Monotherapie 13 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 7 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> systemische Chemotherapie (ggf. in Kombination mit simultaner Strahlenchemotherapie), gefolgt von <u>Adjuvante Phase:</u> BSC <sup>b</sup>	Nicht E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	RCT	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>c</sup>
<p>a: Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2) (nach UICC/AJCC-Klassifikation 8)</p> <p>b: Z. B. operationalisiert als die Gabe von Placebo</p> <p>c: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BSC: Best-Supportive-Care; i.v.: Intravenös; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle</p>		

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

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

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

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren werden ergänzend auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Subgruppen

zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region sowie zusätzlich Subgruppen zu den medizinisch relevanten Merkmalen Tumorstadium, Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status und Histologie dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für die primären Endpunkte Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben untersucht.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 671 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

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

- Interventionsarm:
  - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 13 Zyklen zu je drei Wochen
- Kontrollarm:
  - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Placebo über 13 Zyklen zu je drei Wochen

Für die bessere Lesbarkeit werden im Folgenden die Bezeichnungen Interventionsarm und Kontrollarm verwendet.

Die Studie KEYNOTE 671 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 10. Juli 2023 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 671

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	
<b>Mortalität</b>								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d</sup>	Patient:in- nen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d</sup>	Effektschätzer	
	N <sup>c</sup>	n (%)	[95 %-KI]	N <sup>c</sup>	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	397	110 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	400	144 (36,0)	52,4 [45,7; -]	HR <sup>e</sup> : 0,72 [0,56; 0,93]	0,011 <sup>e, f</sup>
<b>Morbidität</b>								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d</sup>	Patient:in- nen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit <sup>d</sup>	Effektschätzer	
	N <sup>c</sup>	n (%)	[95 %-KI]	N <sup>c</sup>	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	397	174 (43,8)	47,2 [32,9; -]	400	248 (62,0)	18,3 [14,8; 22,1]	HR <sup>e</sup> : 0,59 [0,48; 0,72]	< 0,001 <sup>e, f</sup>
Pathologische Komplettremission	397	72 (18,1)	n.a.	400	16 (4,0)	n.a.	RR <sup>g</sup> : 4,57 [2,73; 7,66]	< 0,001 <sup>h</sup>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	397	110 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	400	201 (50,3)	23,9 [21,0; 34,0]	HR <sup>i</sup> : 0,45 [0,36; 0,57]	< 0,001 <sup>f, i</sup>
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	397	17 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	400	19 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	HR <sup>j</sup> : 0,88 [0,46; 1,69]	0,697 <sup>k, j</sup>
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
	Mittelwert zu Baseline		Mittlere Änderung zur Baseline	Mittelwert zu Baseline		Mittlere Änderung zur Baseline	MWD <sup>m</sup>	SMWD
	N <sup>k</sup>	(SD) <sup>l</sup>	(SE) <sup>m</sup>	N <sup>k</sup>	(SD) <sup>l</sup>	(SE) <sup>m</sup>	[95 %-KI]	[95 %-KI] <sup>n</sup>
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	371	20,3 (20,1)	6,5 (0,9)	376	19,6 (20,2)	8,6 (0,9)	-2,09 [-4,36; 0,18]	- -
Übelkeit und Erbrechen	371	2,3 (9,1)	3,6 (0,4)	376	3,0 (10,2)	4,1 (0,5)	-0,54 [-1,69; 0,60]	- -
Schmerzen	371	14,0 (21,7)	4,0 (0,9)	376	13,9 (21,9)	7,2 (0,9)	-3,16 [-5,32; -1,00]	-0,16 [-0,27; -0,05]
Dyspnoe	371	21,7 (24,3)	6,0 (1,0)	376	13,9 (21,9)	7,2 (0,9)	-3,81 [-6,34; -1,29]	-0,16 [-0,27; -0,06]
Schlaflosigkeit	371	23,0 (28,7)	-1,8 (1,0)	376	19,2 (27,0)	0,6 (1,0)	-2,42 [-4,96; 0,12]	- -
Appetitverlust	371	11,0 (21,8)	4,5 (0,9)	376	8,9 (19,6)	5,6 (0,9)	-1,19 [-3,34; 0,96]	- -
Verstopfung	371	9,5 (20,2)	2,9 (0,9)	376	9,8 (21,3)	3,0 (0,9)	-0,17 [-2,33; 1,98]	- -
Diarrhö	371	4,2 (14,8)	1,2 (0,5)	376	4,4 (13,5)	0,5 (0,5)	0,63 [-0,71; 1,97]	- -

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	
EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen								
Dyspnoe	369	16,1 (17,3)	6,5 (0,8)	373	16,0 (17,7)	8,1 (0,8)	-1,60 [-3,57; 0,36]	-
Husten	369	31,0 (25,4)	-9,4 (0,9)	373	34,0 (25,7)	-7,8 (0,9)	-1,61 [-3,91; 0,68]	-
Hämoptoe	369	5,1 (14,7)	-5,2 (0,2)	373	7,3 (17,1)	-4,8 (0,2)	-0,38 [-0,97; 0,22]	-
Mundschmerzen	369	2,1 (8,1)	3,0 (0,6)	373	2,1 (9,5)	2,2 (0,6)	0,81 [-0,60; 2,22]	-
Dysphagie	369	2,6 (9,6)	2,0 (0,6)	373	2,8 (10,4)	2,7 (0,6)	-0,73 [-2,25; 0,79]	-
Periphere Neuropathie	369	6,4 (15,3)	5,7 (1,0)	373	7,3 (18,1)	5,7 (1,0)	0,05 [-2,41; 2,51]	-
Alopezie	369	3,1 (12,6)	6,4 (0,7)	373	2,4 (9,0)	7,7 (0,8)	-1,26 [-3,11; 0,60]	-
Schmerzen (Brust)	369	11,0 (20,1)	2,7 (0,8)	373	11,3 (20,1)	4,8 (0,8)	-2,05 [-4,11; 0,02]	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	369	10,3 (20,9)	1,4 (0,9)	373	11,3 (21,1)	3,5 (0,9)	-2,10 [-4,30; 0,10]	-
Schmerzen (andere)	369	11,7 (21,1)	1,9 (0,9)	373	13,4 (22,1)	2,9 (0,9)	-1,05 [-3,25; 1,16]	-
EQ-5D								
VAS	372	80,7 (15,0)	-2,5 (0,7)	378	79,9 (15,2)	-4,2 (0,7)	1,61 [-0,08; 3,31]	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>								
	N <sup>k</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>l</sup>	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) <sup>m</sup>	N <sup>k</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>l</sup>	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) <sup>m</sup>	MWD <sup>n</sup> [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] <sup>n</sup>
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	371	73,9 (18,8)	-3,5 (0,7)	376	72,8 (19,9)	-5,0 (0,7)	1,46 [-0,38; 3,29]	-
	N <sup>k</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>l</sup>	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) <sup>m</sup>	N <sup>k</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>l</sup>	Mittlere Änderung zur Baseline (SE) <sup>m</sup>	MWD <sup>n</sup> [95 %-KI]	SMWD [95 %-KI] <sup>n</sup>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	371	88,1 (14,7)	-6,0 (0,7)	376	87,5 (15,7)	-6,9 (0,7)	0,97 [-0,84; 2,78]	-
Rollenfunktion	371	85,9 (21,8)	-5,8 (1,0)	376	86,2 (23,5)	-8,0 (1,0)	2,14 [-0,29; 4,58]	-
Emotionale Funktion	371	81,9 (20,4)	1,6 (0,8)	376	82,5 (20,2)	0,4 (0,8)	1,11 [-0,89; 3,12]	-
Kognitive Funktion	371	90,1 (16,1)	-3,9 (0,7)	376	90,7 (15,7)	-4,6 (0,7)	0,71 [-1,11; 2,53]	-
Soziale Funktion	371	86,8 (20,6)	-2,1 (0,9)	376	88,7 (19,6)	-4,2 (0,9)	2,12 [-0,04; 4,27]	-

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b/</sup> Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b/</sup> Placebo
<b>Nebenwirkungen</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>			
	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>	<b>Patient:innen mit Ereignis n (%)</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI]<sup>p</sup> p-Wert<sup>q</sup></b>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N° 396 165 (41,7)	N° 399 133 (33,3)	RR: 1,25 [1,04; 1,50] 0,015
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N° 396 257 (64,9)	N° 399 213 (53,4)	RR: 1,22 [1,08; 1,37] 0,001
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	N° 396 102 (25,8)	N° 399 70 (17,5)	RR: 1,47 [1,12; 1,92] 0,005
<p>a: Datenschnitt: 10. Juli 2023</p> <p>b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: ITT-Population</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS (<math>\geq 50\%</math> vs. <math>&lt; 50\%</math>), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei Region und Histologie für Tumorstadium II TPS <math>\geq 50\%</math> zusammengefasst wurden sowie Region für Tumorstadium III TPS <math>\geq 50\%</math> Plattenepithel und Tumorstadium II TPS <math>&lt; 50\%</math> Nicht-Plattenepithel</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz <math>\leq 1\%</math> oder <math>\geq 99\%</math> in mindestens einer Zelle des Stratums beträgt, welches durch die Stratifizierungsfaktoren Tumorstadium (II vs. III), TPS (<math>\geq 50\%</math> vs. <math>&lt; 50\%</math>), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) definiert ist</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS (<math>\geq 50\%</math> vs. <math>&lt; 50\%</math>), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei die Region für Tumorstadium II TPS <math>\geq 50\%</math> Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS <math>\geq 50\%</math> Plattenepithel zusammengefasst wurde</p> <p>j: Basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate</p> <p>k: Anzahl der Patient:innen in der FAS-Population mit verfügbaren Daten</p> <p>l: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>m: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline, Stratifizierungsfaktoren (Tumorstadium [II vs. III], Histologie [Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien vs. Nicht-Ostasien]) als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>n: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>o: Anzahl der Patient:innen: APaT-Population</p> <p>p: 2 x 2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2 x 2 Kontingenztafel, um den Faktor + 0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet</p> <p>q: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n. a. berichtet</p> <p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; n. a.: Nicht anwendbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,93];  $p = 0,011$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag bei 52,4 Monaten im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 87,6 % im Interventions- und 87,7 % im Kontrollarm, sowie zu Monat 24 79,0 % im Interventions- und 74,7 % im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

### **Morbidität**

#### ***Ereignisfreies Überleben***

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,48; 0,72];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch die Intervention gegenüber dem Kontrollarm um 41,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag im Interventionsarm bei 47,2 Monaten und im Kontrollarm bei 18,3 Monaten. Zu Monat 12 betrug die Rate an Patient:innen mit ereignisfreiem Überleben 73,8 % im Interventionsarm und 60,8 % im Kontrollarm; zu Monat 24 lag sie bei 61,5 % im Interventionsarm und bei 41,4 % im Kontrollarm.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 43,8 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 62,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 12,6 % der Fälle im Interventionsarm handelte es sich um Todesfälle, im Kontrollarm betrug der Anteil 10,0 %. Eine lokale Progression, die die Operation unmöglich macht, trat im Interventionsarm bei 0,3 % der Patient:innen auf und im Kontrollarm bei 1,5 % der Patient:innen. Eine Krankheitsprogression nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 erfolgte bei 7,6 % der Patient:innen im Interventions- und bei 10,8 % der Patient:innen im Kontrollarm. Rezidive traten bei 22,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 36,0 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Im Interventionsarm waren 1,3 % der Patient:innen nicht resezierbar, im Kontrollarm betrug der Anteil dieser Patient:innen 3,8 %.



Der Anteil an Patient:innen mit ereignisfreiem Überleben zu Monat 12 betrug 73,8 % im Interventionsarm und 60,8 % im Kontrollarm sowie zu Monat 24 61,5 % im Interventionsarm und 41,4 % im Kontrollarm.

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

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

### ***Pathologische Komplettremission***

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 4,57 [2,73; 7,66];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die Chance auf eine pathologische Komplettremission ist für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um mehr als das 4,5-fache erhöht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,36; 0,57];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 23,9 Monaten.

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

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

### ***Zeit bis zur ersten Folgeoperation***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,46; 1,69];  $p = 0,697$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Armen nicht erreicht.

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

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

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

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

Die Tatsache, dass im kurativen Setting, die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC, trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz über den gesamten Studienverlauf keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand hat, wird als bedeutender Erfolg angesehen und als besonders positiv gewertet.

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

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 noch im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Placebo keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Die Tatsache, dass im kurativen Setting, bei Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC, die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz über die Zeit erhalten bleibt bzw. sich nicht klinisch relevant verändert, wird als großer Erfolg angesehen und als besonders positiv gewertet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

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

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

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten*

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,25 [1,04; 1,50]; p = 0,015), Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,22 [1,08; 1,37]; p = 0,001) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,47 [1,12; 1,92]; p = 0,005), sämtlich zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm.

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

In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz sowie im Placebo-Vergleich in der Adjuvanz zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

## Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 671 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 671 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sehr effektives Arzneimittel bei der perioperativen Behandlung von erwachsenen Patient:innen des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung eine klinisch relevante und bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos und eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten einer Progression bzw. eines Rezidivs, welche mit der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes einhergeht. Somit wird die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Heilung erhöht. Unter der Behandlung im Interventionsarm benötigten zudem weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für Patient:innen darstellen würde. Als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der perioperativen Therapie zeigte sich dabei für den Endpunkt Zeit bis zur onkologischen Folgetherapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung und der zVT. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten Raten der unerwünschten Ereignisse im Interventionsarm die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen in diesem Studienarm nicht beeinflussen.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz sowie im Placebo-Vergleich in der Adjuvanz zu erwarten ist, zeigen sich bei den Nebenwirkungen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

In der Gesamtschau ergibt sich somit gegenüber der zVT ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur

neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC bei erwachsenen Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen im Vergleich zur zVT. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 671 und umfassen daher ausschließlich Patient:innen im Stadium II, Stadium IIIA oder Stadium IIIB (T3-4N2) (nach UICC/AJCC-Klassifikation 8) (1).

### Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit

hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen. Für die Patient:innen besteht ein kurativer Therapieansatz.

### **Intervention**

Die Intervention erfolgt anhand einer perioperativen Abfolge und gliedert sich wie folgt:

- Neoadjuvante Behandlung/Intervention
- Operation
- Adjuvante Behandlung/Intervention

Ist nachfolgend von „perioperativer“ Behandlung die Rede, ist entsprechend die gesamte Behandlung, bestehend aus neoadjuvanter Phase, der Operation und der adjuvanten Phase gemeint. In der neoadjuvanten Phase erfolgt die Behandlung mit Pembrolizumab als Zusatz zur systemischen Platin-basierten Chemotherapie, in der adjuvanten Phase erfolgt die Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab (1):

- in der neoadjuvanten Behandlung  $4 \times 200$  mg intravenös (i.v.) alle 21 Tage oder  $2 \times 400$  mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einer Progression, die eine definitive Operation verhindert oder bis zu unzumutbarer Toxizität;
- gefolgt von der adjuvanten Behandlung  $13 \times 200$  mg i.v. alle 21 Tage oder  $7 \times 400$  mg i.v. alle 42 Tage oder bis zu einem Rezidiv oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Für die jeweilige(n) Chemotherapie(n) soll die Dosierung gemäß Fachinformationen und/oder Fachliteratur erfolgen.

### **Vergleichstherapie**

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-128 die zVT für das zum Zeitpunkt der Antragsstellung für die Dossierberatung geplante Anwendungsgebiet Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2)<sup>1</sup> wie folgt fest (2):

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

---

<sup>1</sup> Die genannten Tumorstadien sind in der finalen Formulierung nun Teil der im Abschnitt 5.1 der Fachinformation genannten Selektionskriterien und definieren hier das als Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko umschriebene Anwendungsgebiet.

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und
- simultaner Strahlenchemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

Best-Supportive-Care“.

MSD folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA und wählt Cisplatin plus Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) bzw. Cisplatin plus Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) als Komparatoren für die neoadjuvante Phase und BSC – operationalisiert als die Gabe von Placebo – als Komparator für die adjuvante Phase der Behandlung für die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation. Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der vom G-BA benannten zVT. Eine ausführlich dargelegte Rationale für die Entscheidung, strahlentherapeutische bzw. strahlenchemotherapeutische Behandlungsoptionen nicht als zVT für die vorliegende Fragestellung zu berücksichtigen, findet sich in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers.

### **Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf die Patient:innen beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

### **Studientypen**

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

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

#### Begründung der Wahl der Selektionskriterien

Das untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante **Patientenpopulation** der erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen entsprechend Abschnitt 5.1 der Fachinformation die Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2) (1). Die Patient:innen müssen zudem als für eine R0-Resektion geeignet eingestuft und für eine neoadjuvante Behandlung vor der geplanten Operation vorgesehen sein.

Die **Prüfintervention** ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®), die gemäß den Angaben der Fachinformation zur perioperativen Behandlung zulassungskonform als 30-minütige i.v. Infusion in einer Dosierung von 4 x 200 mg alle 21 Tage oder 2 x 400 mg alle 42 Tage in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Therapie, sowie nach der Operation als adjuvante Monotherapie in einer Dosierung von 13 x 200 mg alle 21 Tage oder 7 x 400 mg alle 42 Tage gegeben werden muss (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2022-B-128 die **Vergleichsintervention** zur perioperativen Behandlung des NSCLC wie folgt fest:

„Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie und
- simultaner Strahlenchemotherapie

unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion (2)

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:



- Best-Supportive-Care“ (2)

MSD folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA (siehe auch Erläuterungen hierzu in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3).

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

Die **Studiendauer** bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, jedoch ist zu beachten, dass die zulassungskonforme Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zu 4 Zyklen mit 200 mg alle 21 Tage (bzw. bis zu 2 Zyklen mit 400 mg alle 42 Tage) in der neoadjuvanten Phase oder bis zu einer Progression, die eine definitive Operation verhindert oder bis zu unzumutbarer Toxizität und bis zu 13 Zyklen mit 200 mg alle 21 Tage (bzw. bis zu 7 Zyklen mit 400 mg alle 42 Tage) in der adjuvanten Phase, bis zu einem Rezidiv oder unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko <sup>a</sup> . Die Patient:innen müssen zudem als für eine R0-Resektion geeignet eingestuft und für eine neoadjuvante Behandlung vor der geplanten Operation vorgesehen sein.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	<u>Neoadjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 4 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 2 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie gefolgt von <u>Adjuvante Phase:</u> Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie 13 x 200 mg i.v. alle 21 Tage oder 7 x 400 mg i.v. alle 42 Tage als 30-minütige Infusion	Nicht E2

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E3 Vergleichsintervention	<u>Neoadjuvante Phase</u> : systemische Chemotherapie (ggf. in Kombination mit simultaner Strahlenchemotherapie), gefolgt von <u>Adjuvante Phase</u> : BSC <sup>b</sup>	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	RCT	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 <sup>c</sup>
<p>a: Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2) (nach UICC/AJCC-Klassifikation 8)</p> <p>b: Z. B. operationalisiert als die Gabe von Placebo</p> <p>c: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BSC: Best-Supportive-Care; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle</p>		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (5). Die Suchstrategie in der

Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/anznittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

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

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

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

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

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

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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



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

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

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

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (4) werden die Rücklaufquoten in folgendem zweistufigen Prozess bewertet.

#### **Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen**

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

#### **Follow-up-Verluste**

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

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

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

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

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

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben</u></li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ereignisfreies Überleben (EFS)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EFS</li> <li>– Post-hoc adaptiertes EFS</li> </ul> </li> <li>• <u>Pathologische Komplettremission</u></li> <li>• <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u></li> <li>• <u>Zeit bis zur ersten Folgeoperation</u></li> <li>• <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-C30<sup>a</sup></li> <li>– Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13</li> <li>– EQ-5D VAS</li> </ul> </li> </ul>

Endpunktkategorie	Endpunkte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> <li>– Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</li> </ul> </li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>b</sup></li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> </li> <li>• <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>– Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)</li> <li>– Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> </li> <li>• <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)<sup>b</sup></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schwerwiegende AEOSI</li> <li>– Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und vom jeweiligen Lebensstandard abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Terms; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch in der VerFO des G-BA und dem IQWiG-Methodenpapier als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (3, 4).

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben*

Die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich bei Diagnose in einem Krankheitsstadium, in dem ein kurativer Therapieansatz bzw. -anspruch besteht (8). Im Endpunkt Ereignisfreies Überleben werden überwiegend Ereignisse zusammengefasst, die das Scheitern der potenziellen Heilung bedeuten.

In den Endpunkt gehen Ereignisse aus der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase sowie das Ergebnis der Operation wie folgt ein:

- Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (für Patient:innen, die sich keiner Operation unterzogen haben oder sich keiner Operation unterziehen werden, oder für Patient:innen, die nach einer unvollständigen Resektion [R2-Resektion] eine schwerwiegende Resttumorkrankung haben)
- Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert
- Feststellung einer Unmöglichkeit der Resektion des Tumors während der Operation
- Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patient:innen, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion] oder Patient:innen mit mikroskopisch positiven Rändern [R1-Resektion])
- Tod jeglicher Ursache

Die Operation und die damit verbundene Aussicht auf die Resektion des Tumors stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein potenziell kuratives Behandlungsergebnis und damit ein relevantes Behandlungsziel dar. Jegliches Ereignis, das zur Verzögerung oder Verhinderung einer geplanten Operation führt, ist somit patientenrelevant. Außerdem folgt auf eine radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 häufig eine Radiotherapie, welche zu strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen, wie Strahlenpneumonitis oder Lymphopenie, führen kann (9, 10). Insgesamt stellt die radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 somit eine patientenrelevante Komponente des Endpunkts Ereignisfreies Überleben dar.

Ein lokaler Progress, der eine geplante Operation verhindert, bedeutet ebenso das Scheitern der potenziellen Heilung wie eine während der Operation aus anderen Gründen festgestellte Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren. Die Operation bzw. die Resektion des Tumors als potenziell kuratives Behandlungsergebnis kann nicht mehr erreicht werden. Beide Einzelkomponenten des Endpunkts Ereignisfreies Überleben sind somit patientenrelevant.

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

Therapieentscheidung, durch die auf die Patient:innen weitere umfangreiche, belastende therapeutische Interventionen zukommen (12). Patient:innen mit vollständiger Resektion des Tumors werden im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem weiteren kurativen Therapieansatz behandelt (8). Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz stellen Rezidive somit patientenrelevante Ereignisse dar (13).

Das Einzelereignis Tod geht ebenfalls in den Endpunkt mit ein und ist zweifelsfrei patientenrelevant.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass jedes der genannten Ereignisse (mit Ausnahme des Todes) unmittelbar eine Therapieentscheidung auslöst, durch die auf die Patient:innen weitere umfangreiche belastende therapeutische Interventionen zukommen, verbunden mit einer schlechteren Prognose für die Patient:innen. Da jede Einzelkomponente für sich bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war, ist der Endpunkt Ereignisfreies Überleben insgesamt patientenrelevant (13).

Sowohl aus medizinischer als auch aus statistischer Perspektive ist die Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, und nicht so sehr die Verminderung der ereignisfreien Überlebensrate, unter der perioperativen Therapie mit Pembrolizumab für Patient:innen mit NSCLC als klinisch relevant anzusehen. Daher wird das ereignisfreie Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung als Time-To-Event (TTE)-Analyse ausgewertet. So ist im Versorgungsalltag für die Patient:innen nicht nur die Frage von großer Bedeutung, ob ein solches Ereignis auftritt, sondern auch der Zeitpunkt, zu dem das Ereignis auftritt. Da die Tumorsektion ein relevantes Behandlungsergebnis darstellt und die Patient:innen nach R0-Resektion nur so lange gesund sind, bis sie ein Ereignis erleiden und sie ab dem Zeitpunkt der Diagnose häufig lebenslang belastende Therapien über sich ergehen lassen müssen, ist das Ziel einer perioperativen Behandlung, diese Ereignisse komplett oder so lange wie möglich zu vermeiden und das ereignisfreie Überleben zu verlängern. Das Auftreten einer radiologischen Krankheitsprogression, die zu einer Verzögerung bzw. Vermeidung der geplanten Operation führt, lokale Progression, die jegliche Operation verhindern sowie die Erkenntnis, dass sich ein Tumor nicht resektieren lässt und das Vorhandensein von Rezidiven in der adjuvanten Therapie spiegeln daher den Misserfolg der potenziellen Heilung wider.

### ***Pathologische Komplettremission***

Nach der neoadjuvanten Therapie wird der Tumor operativ entfernt und im Resektat von Lunge und regionalen Lymphknoten pathologisch beurteilt, ob noch Tumorzellen nachweisbar sind. Sind keine Tumorzellen nachweisbar, ist eine Pathologische Komplettremission erreicht. Bei der Definition ypT0/Tis ypN0 gilt dies für invasive Tumorzellen und ist unabhängig vom Vorhandensein eines duktales Carcinoma in situ. Für Patient:innen ist das Erreichen einer Pathologischen Komplettremission ein wichtiger Meilenstein in der Behandlung ihrer Erkrankung. Die Pathologische Komplettremission hat einen hohen prognostischen Stellenwert (12). So wurde in mehreren Studien gezeigt, dass das Erreichen einer Pathologischen Komplettremission mit längerem ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist (14-18). Aufgrund des Zusammenhangs der Pathologischen Komplettremission mit einem verlängerten Gesamtüberleben ist die erfolgreich erreichte pathologische Komplettremission

für Patient:innen mit dem Schöpfen neuer Hoffnung verbunden und daher ein relevantes Ereignis während der perioperativen Therapie.

Die Pathologische Komplettremission wird zu einem festen Zeitpunkt erhoben, die Auswertung erfolgt daher auf Basis binärer Effektmaße.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)***

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

### ***Zeit bis zur ersten Folgeoperation***

Die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist ein weiteres unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der perioperativen Therapie. Die Notwendigkeit einer Folgeoperation ist meist durch das Auftreten eines lokalen Rezidivs bedingt. Operative Eingriffe sind immer risikobehaftet und im Falle von Bi-/Lobektomien wurde an zertifizierten Thoraxzentren eine Komplikationsrate von 0,80 % bis 24,10 % nach chirurgischer Resektion beobachtet (19). Ein wiederholtes Operieren an der Lunge erhöht zudem das Risiko für eine bleibende Beeinträchtigung der Lungenfunktion. Eine Folgeoperation, bedingt durch ein Rezidiv, bedeutet eine enorme psychische Belastung für Patient:innen und ist mit einem hohen Komplikationsrisiko verbunden.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (20).

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Patient:innen in der Regel nur geringen Einschränkungen durch meist unspezifische Symptome ausgesetzt. Für einen Teil der Patient:innen ist davon auszugehen, dass diese als symptomfrei gelten (8, 21). In der patientenberichteten Einschätzung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes spiegeln sich somit während der Behandlungsphase primär die Auswirkungen des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie sowie ggf. operationsbedingte Begleiterkrankungen wider. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation, während der Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als

Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC, ein möglicher Erhalt der Symptomfreiheit im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz als großer Erfolg anzusehen und als besonders positiv zu werten.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (22), EORTC QLQ-LC13 (23) und die EQ-5D VAS (24).

### EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Verlässlichkeit für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (22, 25-27). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot [Dyspnoe], Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die ebenfalls enthaltene Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und vom jeweiligen Lebensstandard abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

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

### Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

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

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung*

Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Müdigkeit und Abgeschlagenheit, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (28). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (28, 29). Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (30). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation



fällt es besonders schwer, Therapien oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (30). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit Krebserkrankungen, das die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (29, 31-33).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie, die die Patient:innen mit am stärksten belasten. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (34). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (35). Bei der Übelkeit handelt es sich im Gegensatz zum Erbrechen eher um ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder im Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann (36). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (35).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von der Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (37). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (37). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich die Mehrheit der Krebspatient:innen davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (12, 38).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*

Beim Auftreten von Atemnot führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lunge. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (39). Die Atemnot gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und die zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führen.

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen im Alltag. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen

verbunden (40). Schätzungen zufolge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatient:innen in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und während des Verlaufs der Erkrankung unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (41, 42).

#### *EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö*

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (43). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum persistieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (44, 45). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patient:innen durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität eingeschränkt (45).

#### EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-LC13 wird zur Erhebung der spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs angewendet (23). Der spezifische Fragebogen ist in Verbindung mit dem generischen EORTC QLQ-C30 ein geeignetes Instrument, um valide und zuverlässige Aussagen über den Zustand der Patient:innen treffen zu können (46). Er umfasst 13 Fragen, von denen drei zu der Multi-Item-Skala Dyspnoe zusammengefasst werden und neun Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome Schmerzen, Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.

#### Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13

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

#### *EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dyspnoe*

Die Dyspnoe ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet und führt zu gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit (39). Patient:innen mit Lungenkrebs sind besonders häufig von einer Dyspnoe betroffen. Demnach werden bis zu 70 % der Patient:innen mit fortgeschrittenem Lungenkrebs im Laufe ihrer Erkrankung eine Dyspnoe erfahren (47). Dyspnoe ist ein subjektiv wahrgenommenes Gefühl, das einhergeht mit einer anstrengenden, erstickenden, schweren Atmung, der Unfähigkeit genug Luft einzuatmen und bei Patient:innen ein starkes Engegefühl in der Brust hervorruft. Der mögliche Erstickungstod ist sowohl für Patient:innen als auch für Betreuungspersonen ein beängstigendes und beklemmendes Gefühl (48). Diese Angst vor dem Erstickten ist besonders bei Patient:innen mit Lungenkrebs ausgeprägt und allein die Angst kann zu einem stärkeren Empfinden von Luftnot führen (47). Dyspnoe hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen und kann eine Beeinträchtigung alltäglicher Routinen, wie Schlafen, Arbeiten, Sport und Intimität nach sich ziehen. Dies kann zu vielfältigen psychologischen Konsequenzen

wie Schuldgefühlen oder Depressionen führen, welche wiederum Auswirkungen auf das soziale Leben der Patient:innen haben (48).

#### *EORTC QLQ-LC13: Symptomskalen Husten, Hämoptoe*

Ein plötzlich auftretender, hartnäckiger oder schlimmer werdender chronischer Husten ist das häufigste Einzelsymptom von Lungenkrebs. Der anhaltende Husten kostet den ohnehin geschwächten Körper der/des Betroffenen viel Kraft und verstärkt das Gefühl, unzureichend Luft zu bekommen (49). Durch die Krebsbehandlung und den starken Husten können fragile Blutgefäße im Tumor platzen, sodass sich bei 20 % aller Lungenkrebspatient:innen ein Husten mit blutigem Auswurf (Hämoptysen) entwickelt. Das Abhusten großer Mengen Blut oder das Auftreten von reinem Bluthusten (Hämoptoe) kann für die Patient:innen akut lebensbedrohlich werden, da frisches Blut oder getrocknete Blutklumpen die Atemwege versperren können. Bei einer massiven Hämoptoe mit einem Verlust von mindestens 200 ml Blut je 24 Stunden, liegt die Letalität bei etwa 40 % (50).

#### *EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Mundschmerzen*

Eine Bestrahlung der Lunge kann zeitweise die Neubildung roter und weißer Blutzellen einschränken, was für Patient:innen ein erhöhtes Risiko für systemische Infektionen bedeutet. Vereinzelt kann daraus eine orale Mukositis (Mundschleimhautentzündung) oder ein Pilzbefall in der Mundhöhle resultieren, was für die Betroffenen mit großen Schmerzen einhergeht (51). Oftmals treten Entzündungen im Mundraum auch 1-2 Wochen nach Beginn einer Chemotherapie auf. Die daraus entstehenden Wunden in der Mundhöhle fühlen sich für Betroffene wie kleine Schnitte oder Geschwüre an, die leicht bluten können und Eingangspforten für Krankheitserreger sind. Mundschmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen und führen häufig zu Dehydrierung, schlechtem Essverhalten und Gewichtsverlust (52).

#### *EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Dysphagie*

Dysphagie bedeutet, dass Betroffene mehr Zeit und Anstrengung aufwenden müssen, um Essen und Trinken vom Mund in den Magen zu befördern. Schluckbeschwerden werden von den Betroffenen auch mit großen Schmerzen assoziiert und treten meist dann auf, wenn es zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommt (53, 54). Die Mehrheit der Lungenkrebspatient:innen, die eine Dysphagie entwickelt haben, wurde zuvor mit einer Chemo- oder hochdosierten Strahlentherapie behandelt. Das Risiko für Infektionen, Hospitalisierungen oder Behandlungsabbrüche steigt indes für die Betroffenen (55) und hat somit Auswirkungen auf die Lebensqualität und -erwartung.

#### *EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Periphere Neuropathie*

Typische Merkmale für Neuropathien sind Gefühlsstörungen, beginnend in den Fußsohlen und Fingerspitzen, bis hin zu den Knöcheln und Handgelenken. Die Symptome äußern sich bei den Betroffenen recht unterschiedlich: während einige Patient:innen überempfindlich auf Berührungen und Reize reagieren, empfinden andere in Händen und Füßen ein taubes, pelziges oder unangenehm kribbelndes Gefühl. Auch unwillkürliches Muskelzucken oder Muskelkrämpfe können mögliche Symptome sein (34, 56, 57). Ausgelöst werden Neuropathien

durch Chemotherapien, über Infiltration der Nerven oder Spinalwurzeln durch den Tumor oder aufgrund metabolischer Defizite und Mangelernährung (58). Eine periphere Neuropathie ist die häufigste Form neurologischer Begleitsymptome (Paraneoplasien) beim Lungenkarzinom und häufige Ursache für Einschränkungen im Alltag aufgrund von sensorischen oder motorischen Ausfallerscheinungen (59). Durch die Taubheit in den Händen fallen feinmotorische Aktivitäten schwer. Taubheit in den Füßen kann dazu führen, dass die Betroffenen häufiger das Gleichgewicht verlieren und stürzen. Da aufgrund der Taubheit oberflächliche Verletzungen oft unentdeckt bleiben, steigt das Risiko für Wundinfektionen (57). Eine Polyneuropathie kann über Monate und teilweise auch länger andauern (51).

#### *EORTC QLQ-LC13: Symptomskala Alopezie*

Im Zuge einer medikamentösen Chemotherapie werden nicht nur bösartige Krebszellen zerstört, sondern auch gesunde Zellen können nachhaltig beschädigt werden. Eine Schädigung oder gar Zerstörung der Haarwurzeln kann bei Betroffenen zu einer teilweisen oder vollständigen Alopezie führen (60). Neben der Kopfbehaarung können später auch Augenbrauen, Wimpern sowie Achsel- und Schambehaarung vom Ausfall betroffen sein. Eine prospektive Studie ergab, dass knapp 84 % der Lungenkrebspatient:innen an einer medikamentösen und toxischen Alopezie leiden (61). Alopezie wird von Frauen wie von Männern als traumatische Situation beschrieben, da Kopfbehaarung individuelle Identität verkörpert (60, 62, 63). Zudem wird Alopezie häufig als stigmatisierend empfunden, denn den Betroffenen sieht man die Krebserkrankung nun auch äußerlich an (64).

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

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von der Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (38). Je nach Lage und Größe des Lungentumors, wird die Intensität und Lokalisation des Schmerzes von Patient:innen unterschiedlich wahrgenommen. Bei peripher gelegenen Bronchialkarzinomen kommt es für gewöhnlich zu einer Pleurareizung, die sich als Pleuraerguss und starker Schmerz in der Brustwand äußert. Befindet sich der Tumor in der Lungenspitze, kann es zu einer Infiltration der Arme kommen. Starke Arm- oder Schulterschmerzen sowie eine Lähmung des Armes können mögliche Symptome sein (65). Im Verlauf der Erkrankung leiden ca. 75 % aller Lungenkrebspatient:innen an tumorassoziierten Schmerzen und knapp die Hälfte der Betroffenen ist auf die tägliche Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen (66). Körperliche Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patient:innen erheblich und begünstigen zusätzlich psychische Erkrankungen (38).

#### EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (67, 68). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand)

ein. Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating of their overall current health-related quality of life“ dar (67). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Das IQWiG beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (20).

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Patient:innen in der Regel nur geringen Einschränkungen durch meist unspezifische Symptome ausgesetzt. Für einen Teil der Patient:innen ist davon auszugehen, dass diese als symptomfrei gelten (8, 21). In der patientenberichteten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegeln sich somit primär die Auswirkungen des Nebenwirkungsprofils der verabreichten Therapie auf das Wohlbefinden der Patient:innen sowie gegebenenfalls operationsbedingte Begleiterkrankungen als auch die psychische Belastung durch die Grunderkrankung wider, insbesondere die Angst vor dem Auftreten eines Rezidivs. Entsprechend ist in dieser Patientenpopulation, bei der Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC, ein möglicher Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz als großer Erfolg anzusehen und als besonders positiv zu werten. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (22).

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

### **Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30**

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

### **Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30**

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

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Erschöpfung, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatient:innen sind im Verlauf ihrer Therapie durch die Nebenwirkungen der Behandlung oder deren Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (69).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (70). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatient:innen leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (12).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatient:innen, Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (71). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine starke psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert (72), die Krebspatient:innen in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 %. Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (12).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (73). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs beeinflusst werden, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (12, 74). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität, sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (75). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität stark beeinträchtigt (76).

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

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

## **Nebenwirkungen**

### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

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

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

Für unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden einzelne SOC – kodiert nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.0 – betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

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

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

## **4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden**

### **Auswertungspopulationen**

#### ***Intention-To-Treat (ITT)***

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

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

#### ***All-Participants-as-Treated (APaT)***

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

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

### ***Full-Analysis-Set (FAS)***

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

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

### **Datenschnitte**

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (10. Juli 2023). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 671 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-15.

### **Auswertungsmethoden**

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analysemethode unterscheidet sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Für Subgruppenanalysen wird eine Analysemethode analog zur Hauptanalyse verwendet. Die Analysemethode zur Untersuchung der Interaktionsterme zwischen den Subgruppenkategorien ist in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

### ***TTE-Analysen***

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) sowie Zeit bis zu ersten Folgeoperation werden mithilfe von TTE-Analysen ausgewertet. Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik; Score Test im Fall von 0 Ereignissen in einem der Studienarme) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] < 50 % vs. TPS ≥ 50 %), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei präspezifiziert je nach Endpunkt Subgruppen aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen wie folgt zusammengefasst werden:

- Gesamtüberleben: Region und Histologie für Tumorstadium II TPS ≥ 50 %, sowie Region für Tumorstadium III TPS ≥ 50 % Plattenepithel und für Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Nicht-Plattenepithel



- Ereignisfreies Überleben, Zeit bis zur Folgetherapie, Zeit bis zur Folgeoperation: Region für Tumorstadium II TPS  $\geq 50$  % Nicht-Plattenepithel und für Tumorstadium II TPS  $\geq 50$  % Plattenepithel.

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

### ***Dichotome Endpunkte***

Die Endpunkte pathologische Komplettremission und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (CMH) ausgewertet.

Zum Vergleich des Endpunkts pathologische Komplettremission zwischen den Studienarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Bei Ereigniszahlen  $\leq 1$  % oder  $\geq 99$  % in mindestens einer Zelle wird das Peto-Odds Ratio anstatt des Relativen Risikos angegeben. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mithilfe der Methode nach Miettinen und Nurminen ausgewertet wird (77). Die Analyse wird stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Status (TPS  $< 50$  % vs. TPS  $\geq 50$  %), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien). Die Bewertung der pathologischen Komplettremission erfolgt durch einen verblindeten, unabhängigen Pathologen.

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

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

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) wird unterstützend zu dem nominalen p-Wert ein adjustierter p-Wert dargestellt. Dieser p-Wert wird auf SOC-Ebene anhand der False Discovery Rate (FDR)-Methodik (78) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR)-Methodik (79) berechnet. Durch Berücksichtigung des adjustierten p-Werts können falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes aufgedeckt und somit der Einfluss des multiplen hierarchischen Testens auf die Ergebnisinterpretation der unerwünschten Ereignisse nach SOC bzw. PT kontrolliert werden.

### ***Longitudinale Endpunkte***

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

Die Berechnung der MMRM erfolgt sowohl unter Verwendung fester als auch zufälliger Effekte. Als Kovariablen werden die Behandlung, der Erhebungszeitpunkt, der Wert zu Baseline und die Stratifizierungsfaktoren Tumorstadium (II vs. III), PD-L1-Status (TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) als feste Effekte in das Modell eingeschlossen. Zudem wird der Erhebungszeitpunkt als zufälliger Effekt in dem Modell berücksichtigt. Im Fall von Konvergenzproblemen wird der letzte Zeitpunkt sukzessive aus dem Modell ausgeschlossen, bis eine Konvergenz erreicht wird. Patient:innen mit fehlenden Werten zu Baseline werden aus der Modellberechnung ausgeschlossen. Der geschätzte Behandlungseffekt wird als mittlere Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline (least square means) dargestellt. Die

Unterschiede zwischen den Studienarmen werden durch eine Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive des zugehörigen 95 %-KI angegeben. Falls der Nulleffekt der Mittelwertdifferenz nicht im Konfidenzintervall liegt, wird darüber hinaus die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMWD) in Form von Hedges' g inklusive des zugehörigen 95 %-KI gezeigt. Durch den Abgleich des KI mit der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 je nach Effektrichtung wird gewährleistet, dass eine signifikante MWD mit hinreichender Sicherheit auch klinisch relevant ist (4).

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

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> 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

---

<sup>6</sup> 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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> 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<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 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.*

Bei der Analyse des primären Endpunkts Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671 wird zur Überprüfung der Robustheit eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die sich gegenüber der Hauptanalyse im Zensierungsmechanismus unterscheidet (siehe Tabelle 4-6).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 berichtet.

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671

Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse (Zensierung)
<i>Situation – Zensierungsmechanismus</i>		
Kein Ereignis; keine neue gegen den Tumor gerichtete Therapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung
Kein Ereignis; neue gegen den Tumor gerichtete Therapie initiiert	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung	Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie
Ereignis dokumentiert nach $\leq 1$ fehlender Krankheitsbewertung und vor Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Zeitpunkt des Ereignisses	Zeitpunkt des Ereignisses
Ereignis dokumentiert nach $\geq 2$ aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbewertungen oder nach Initiierung einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend	Zeitpunkt des Ereignisses	Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den $\geq 2$ fehlenden Krankheitsbewertungen und einer neuen gegen den Tumor gerichteten Therapie, falls zutreffend

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subgruppen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subgruppe ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (4). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mithilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

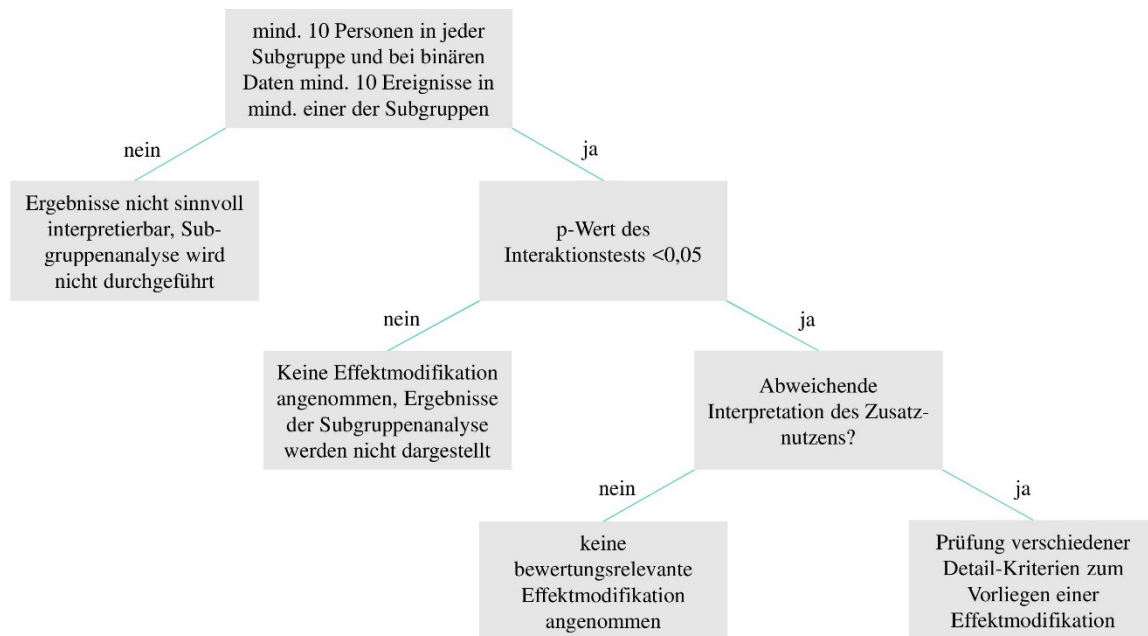


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen (Eigene Darstellung)

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

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

<b>Kriterien</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es müssen mindestens 10 Patient:innen in jeder Kategorie enthalten sein: <math>N_1 + N_2 \geq 10</math> und <math>N_3 + N_4 \geq 10</math>.</li> <li>• Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein: <math>n_1 + n_2 \geq 10</math> oder <math>n_3 + n_4 \geq 10</math>.</li> </ul>				
<b>Erläuterung der Kategorien</b>				
	Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie / Placebo	
	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis <sup>a</sup>	Anzahl der Patient:innen	Patient:innen mit Ereignis <sup>a</sup>
Kategorie 1	N <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>
Kategorie 2	N <sub>3</sub>	n <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	n <sub>4</sub>
a: Zusätzliches Kriterium bei dichotomen und TTE Endpunkten IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; N: Anzahl der Patient:innen; n: Patient:innen mit Ereignis; TTE: Time-To-Event				



Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wird ein Interaktionstest durchgeführt. Für das vorliegende Dossier wird hierfür das jeweilige Modell um den Interaktionsterm  $\text{Behandlung} \times \text{Subgruppe}$  erweitert. Anschließend erfolgt die Testung mittels des Likelihood-Ratio-Tests.

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

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

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der Gesamtstudienpopulation ergeben. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (80, 81):

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

- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

### **Analysierte Subgruppen**

Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC/PT werden entsprechend der Verfo des G-BA (3) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (Weltgesundheitsorganisation [WHO] Stratum A<sup>9</sup> vs. Rest der Welt)

dargestellt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte und alle relevanten SOC / PT werden zusätzlich folgende Subgruppen von besonderem Interesse dargestellt:

- Tumorstadium (II vs. III)
- PD-L1-Status (TPS < 50 % vs. ≥ 50 %)
- Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)

Ausschließlich für die beiden primären Endpunkte Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Translokationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)
- Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)
- Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige Raucher vs. aktuelle Raucher)
- Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)

Die präspezifizierte Subgruppenanalyse Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) wird nicht dargestellt, da die Region bereits über die Subgruppenanalyse Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) abgedeckt ist.

---

<sup>9</sup> WHO Stratum A umfasst die folgenden Länder: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Spanien, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten von Amerika

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</sup> 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 ist<sup>14</sup>.

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<sup>15, 16, 17</sup>

<sup>10</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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

<sup>17</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zVT identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen und auf die Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 671	ja	ja	laufend	<u>Geschätzte Studiendauer:</u> 98 Monate  <u>Datenschnitte<sup>a</sup>:</u> 1. Datenschnitt: 29. Juli 2022 (Interimanalyse 1) 2. Datenschnitt: 10. Juli 2023 (Interimanalyse 2)	<u><b>Interventionsarm:</b></u> <u><b>Neoadjuvante Therapie:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Gemcitabin</li> </ul> <b>ODER</b> Pemetrexed <u><b>Adjuvante Therapie:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> <u><b>Kontrollarm:</b></u> <u><b>Neoadjuvante Therapie:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Gemcitabin</li> </ul> <b>ODER</b> Pemetrexed <u><b>Adjuvante Therapie:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> </ul>
MK-3475-A74	nein	nein <sup>b</sup>	laufend	Geschätzte Studiendauer: 41 Monate  Erreichen des primären Studienziels erwartet für Dezember 2025	<u><b>Studienarm 1:</b></u> <u><b>Neoadjuvante Therapie:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> <u><b>Adjuvante Therapie:</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> Und falls angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin</li> <li>• Paclitaxel</li> </ul> <b>ODER</b> Pemetrexed

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<p><b>Studienarm 2:</b>  <b>Neoadjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> <li>• Carboplatin</li> <li>• Paclitaxel</li> </ul> <p><b>ODER</b>  Pemetrexed</p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab</li> </ul> <p>Und falls angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin</li> <li>• Paclitaxel</li> </ul> <p><b>ODER</b>  Pemetrexed</p>
<p>a: Angaben zu weiteren geplanten Datenschnitten finden sich in Abschnitt 4.3.1.2</p> <p>b: Investigator-initiated study: Finanzielle Unterstützung oder sonstige Unterstützung (z. B. Bereitstellung von Prüfmedikamenten)</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MK-3475-A74	Falsche Vergleichsintervention (Nicht E3)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 05.03.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 2.948 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 694) wurden die verbleibenden 2.254 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) definierten Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstract wurden 2.253 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibende Publikation wurde im Volltext gesichtet und erfüllte die Einschlusskriterien (Abbildung 2). Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Publikation gehört zur Studie KEYNOTE 671 (18).

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



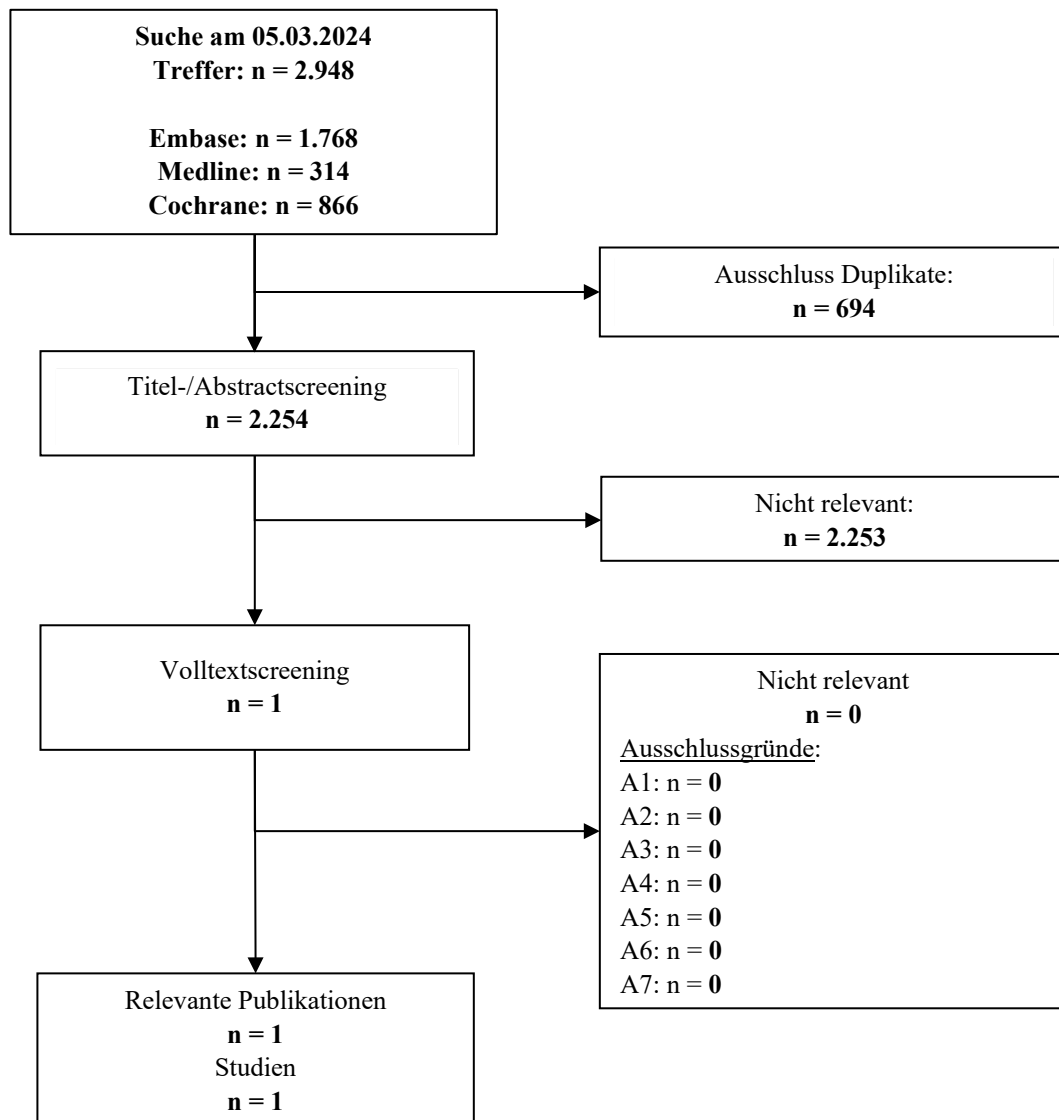


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 05.03.2024 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) definierten Einschlusskriterien auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden drei Studienregistereinträge zu einer relevanten Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-10). Es handelt sich hierbei um die Studienregistereinträge zur Studie KEYNOTE 671 aus den Registern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP (82-84). Über das Suchportal der EMA oder die AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 15.03.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder der Studienbericht identifiziert werden.

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	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: NCT03425643 (82), EU-CTR: 2017-001832-21 (83), WHO-ICTRP: 2017-001832-21 (84)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>EU: Europäische Union; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; NCT: U. S. National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO-ICTRP: Weltgesundheitsorganisation - International Clinical Trials Registry Platform</p>				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 05.03.2024.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 671 erfolgte am 15.03.2024 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 671
- KEYNOTE-671
- MK-3475-671
- NCT03425643
- 2017-001832-21

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 15.03.2024.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser-te Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht e (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
KEYNOTE 671	ja	ja	nein	ja (85)	ja (82-84)	ja (18)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 671	Randomisiert, Placebo-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA und IIIB (T3-4N2)	<u>Studienpopulation gesamt</u> (N <sup>a</sup> = 797):  <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab + Platin-basierte Kombinationschemo- therapie <sup>b</sup> + adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nach Operation (N <sup>a</sup> = 397) <u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvante Therapie mit Placebo + Platin-basierte Kombinationschemo- therapie <sup>b</sup> + adjuvante Therapie mit Placebo nach Operation (N <sup>a</sup> = 400)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn  Behandlung: Bis alle Zyklen laut Prüfplan durchlaufen sind oder bis zur Krankheits- progression oder unzumutbarer Toxizität <sup>c</sup>  Neoadjuvante Behandlungsphase (12 Wochen / 4 Zyklen) mit anschließender Operation  Adjuvante Behandlungsphase (39 Wochen / 13 Zyklen)  Nachbeobachtung: <sup>d</sup> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden	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) Rumänien (9) Russland (5) Südafrika (3) Spanien (8) Taiwan (4) Ukraine (7)	Primäre Endpunkte: Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben  Sekundäre Endpunkte: Pathologische Komplettremission Gesundheits- bezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) Nebenwirkungen  Explorative Endpunkte: Krankheits- symptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ 5D VAS)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				unerwünschten Ereignissen  <u>Datenschnitte:</u> Interimanalyse 1: 29. Juli 2022 Interimanalyse 2: 10. Juli 2023	UK (5) USA (23)  Studienperiode: 24. April 2018 – noch laufend	
<p>a: Anzahl der Patient:innen: ITT, Studienpopulation</p> <p>b: Platinbasierte Kombinationschemotherapie: Cisplatin + Pemetrexed oder Gemcitabin (bei nicht-plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie)</p> <p>c: 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 <u>und</u> nicht bestrahlt werden; Schwangerschaft; Noncompliance der Studienteilnehmer:innen; Abbruch der Therapie aufgrund ärztlicher Entscheidung; administrative Gründe</p> <p>d: Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

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

Studie	Interventionsarm <b>Pembrolizumab + Platin-basierte Kombinationschemotherapie / Pembrolizumab</b>	Kontrollarm <b>Placebo + Platin-basierte Kombinationschemotherapie / Placebo</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 671	<p><b>Neoadjuvante Therapie:</b> 4 Zyklen (je 3 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1</li> <li>• Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1</li> <li>• Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1 und Tag 8</li> </ul> <p><b>ODER</b> Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1</p> <p><b>Operation<sup>a</sup></b></p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b> 13 Zyklen (je 3 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 200 mg i.v. an Tag 1 (Start 4-12 Wochen nach Operation)</li> </ul>	<p><b>Neoadjuvante Therapie:</b> 4 Zyklen (je 3 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo i.v. an Tag 1</li> <li>• Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1</li> <li>• Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1 und Tag 8</li> </ul> <p><b>ODER</b> Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. an Tag 1</p> <p><b>Operation<sup>a</sup></b></p> <p><b>Adjuvante Therapie:</b> 13 Zyklen (je 3 Wochen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo i.v. an Tag 1 (Start 4-12 Wochen nach Operation)</li> </ul>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente oder Impfungen, die in den Ausschlusskriterien ausdrücklich verboten sind, sind während der laufenden Studie nicht erlaubt</li> <li>• Antineoplastische systemische Chemotherapien oder biologische Therapien</li> <li>• Immuntherapien, Chemotherapien oder Strahlentherapien, die nicht in diesem Protokoll spezifiziert wurden</li> <li>• Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab</li> <li>• Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme</li> <li>• Systemische Glukokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet werden</li> <li>• 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</li> </ul>
<p>a: 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 48 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</p> <p>EFS: Ereignisfreies Überleben; i.v. Intravenös; KOF: Körperoberfläche; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>			



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

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

### **Studiendesign**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie KEYNOTE 671 als relevant identifiziert.

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 wurden in einem Verhältnis 1 : 1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- Interventionsarm:
  - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen
  - Operation
  - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 13 Zyklen zu je drei Wochen
- Kontrollarm:
  - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed) über 4 Zyklen zu je drei Wochen
  - Operation

- Adjuvante Phase: Placebo über 13 Zyklen zu je drei Wochen

Im Rahmen der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 ist unter Behandlung mit Placebo zu verstehen, dass eine angemessene Dokumentation und Behandlung von postoperativen Komplikationen gemäß Studienprotokoll erfolgt: entsprechend sollten die Patient:innen alle unterstützenden Maßnahmen im Sinne von Begleitbehandlungen erhalten, die von den behandelnden Prüfärzt:innen für das Wohlergehen der Patient:innen als erforderlich erachtet wurden. Dabei stehen diese Behandlungen im Einklang mit den Standards der medizinischen Versorgung.

Für die bessere Lesbarkeit wird im Folgenden ausschließlich die Bezeichnung Interventionsarm und Kontrollarm verwendet, diese Beschreibung bezieht sich auf beide Therapiephasen sowie die Nachbeobachtung, also über die gesamte Studiendauer hinweg.

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

### **Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer**

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase mit der reinen systemischen Therapie von bis zu 51 Wochen (4 Zyklen neoadjuvante Therapie + 13 Zyklen adjuvante Therapie). Nach der neoadjuvanten Behandlungsphase ist eine Therapiepause vorgesehen, in der die Operation zur Tumorresektion stattfinden soll. Die adjuvante Behandlungsphase soll 4-12 Wochen nach der Operation starten.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 12,3 Monate im Interventionsarm und 11,1 Monate im Kontrollarm zum Datenschnitt der Interimanalyse 2.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 30,6 Monate im Interventionsarm und 27,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Ereignisfreies Überleben betrug 22,8 Monate im Interventionsarm und 15,6 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) betrug 21,2 Monate im Interventionsarm und 13,9 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Unerwünschten Ereignissen gesamt betrug 13,3 Monaten im Interventionsarm und 12,1 Monate im Kontrollarm, sowie 15,3 Monaten im Interventionsarm und 14,0 Monaten im Kontrollarm für den Endpunkt Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Die medianen Beobachtungsdauern werden als hinreichend ähnlich angesehen.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen erfolgte 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt waren, konnte sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Patient:innen, die die Studienbehandlung abbrachen, verblieben zur Nachbeobachtung in der Studie, solange sie ihre Einwilligung nicht widerriefen. Patient:innen, die die Studie aus einem anderen Grund als der Krankheitsprogression abbrachen, traten in die Follow-up-Phase über und wurden alle vier Monate in den Jahren 2 und 3, alle sechs Monate in den Jahren 4 und 5 und anschließend alle zwölf Monate bis zum Studienende anhand bildgebender Verfahren untersucht. Patient:innen, bei denen während der neoadjuvanten Phase eine lokale Progression auftrat, die eine Operation ausschloss, Patient:innen mit Metastasen während der neoadjuvanten Phase, inoperable Patient:innen (festgestellt während der Operation) und Patient:innen mit Rezidiv in der adjuvanten Phase traten in die Überlebens-Follow-up-Phase über und sollten etwa alle zwölf Wochen telefonisch kontaktiert werden, um den Überlebensstatus bis zum Tod, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Ende der Studie zu erfassen, je nachdem, was zuerst eintrat.

### **Datenschnitte**

Für die Studie KEYNOTE 671 liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung zwei Datenschnitte vor.

#### ***Erster Datenschnitt vom 29. Juli 2022 (Interimanalyse 1 – präspezifiziert)***

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimanalyse, welche ereignisgetrieben nach 326 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben geplant war.

#### ***Zweiter Datenschnitt vom 10. Juli 2023 (Interimanalyse 2 – präspezifiziert)***

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimanalyse, welche ereignisgetrieben nach 416 Ereignissen im primären Endpunkt Ereignisfreies Überleben geplant war.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt (10. Juli 2023) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die vorherige Interimanalyse liefert im Vergleich zum zweiten Datenschnitt keinen Informationsgewinn für diese Nutzenbewertung. Daher wird auf eine Darstellung der früheren Interimanalyse verzichtet.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-15.

Tabelle 4-15: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 671

<b>Datenschnitt<sup>a</sup></b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Endpunkte/ Endpunktkategorien</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt Interimanalyse 1 (präspezifiziert)	29.07.2022	Mortalität, Morbidität, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum zweiten Datenschnitt.
Zweiter Datenschnitt Interimanalyse 2 (präspezifiziert)	10.07.2023	Mortalität, Morbidität, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet.
a: Der finale Datenschnitt wird ereignisgetrieben nach Eintritt von 386 Todesfällen stattfinden			

**Patientencharakteristika**

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab n (%)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo n (%)
Patient:innen in der Population <sup>c</sup>	397	400
<b>Status der Studie</b>		
Abgebrochen	121 (30,5)	153 (38,3)
Todesfall	109 (27,5)	141 (35,3)
Mit COVID-19 assoziiert	5 (1,3)	4 (1,0)
Lost to follow-up	2 (0,5)	0 (0,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	10 (2,5)	12 (3,0)
Covid-19 Assoziation nicht spezifiziert, anschließend verstorben	1 (0,3)	3 (0,8)
Laufend	276 (69,5)	247 (61,8)
<b>Status der Studienmedikation in der Studie</b>		
Begonnen <sup>d</sup>	396	399
Vollständig	191 (48,2)	174 (43,6)
Abgebrochen	205 (51,8)	225 (56,4)
Unerwünschtes Ereignis	86 (21,7)	39 (9,8)
Mit COVID-19 assoziiert	3 (0,8)	0 (0,0)
Klinische Progression	2 (0,5)	3 (0,8)
Lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	1 (0,3)	6 (1,5)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	2 (0,5)	6 (1,5)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	1 (0,3)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	22 (5,6)	17 (4,3)
Mit COVID-19 assoziiert	1 (0,3)	1 (0,3)
Krankheitsprogression	62 (15,7)	106 (26,6)
Protokollverletzung	1 (0,3)	1 (0,3)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	1 (0,3)
Tumor nicht resezierbar	5 (1,3)	15 (3,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	24 (6,1)	32 (8,0)
Mit COVID-19 assoziiert	2 (0,5)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023		
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population		

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

Charakteristik	Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>c</sup> = 397	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo N <sup>c</sup> = 400
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	279 (70,3)	284 (71,0)
Weiblich	118 (29,7)	116 (29,0)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	62,7 (8,5)	63,6 (8,1)
Median (Q1; Q3)	63,0 (58,0; 69,0)	64,0 (58,0; 70,0)
Min, Max	26,0; 83,0	35,0; 81,0
<b>Alter (Jahre) (&lt; 65 vs ≥ 65), n (%)</b>		
< 65	221 (55,7)	214 (53,5)
≥ 65	176 (44,3)	186 (46,5)
<b>Abstammung, n (%)</b>		
Indigene Bevölkerung Nordamerikas oder indigene Bevölkerung Alaskas	1 (0,3)	0 (0,0)
Asiatisch	124 (31,2)	125 (31,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	6 (1,5)	10 (2,5)
Mehrere	3 (0,8)	10 (2,5)
Weiß	250 (63,0)	239 (59,8)
Fehlend	13 (3,3)	16 (4,0)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	36 (9,1)	34 (8,5)
Nicht Hispanisch oder Latino	329 (82,9)	333 (83,3)
Nicht berichtet	18 (4,5)	25 (6,3)
Unbekannt	14 (3,5)	8 (2,0)
<b>Alter (Jahre), n (%)</b>		
< 65	221 (55,7)	214 (53,5)
65 - 74	153 (38,5)	152 (38,0)
75 - 84	23 (5,8)	34 (8,5)
<b>Region (EU vs. Nicht-EU), n (%)</b>		
EU	136 (34,3)	131 (32,8)
Nicht-EU	261 (65,7)	269 (67,3)
<b>Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), n (%)</b>		
Ostasien	123 (31,0)	121 (30,3)
Nicht-Ostasien	274 (69,0)	279 (69,8)
<b>Region (WHO Stratum A vs Rest der Welt), n (%)</b>		
WHO Stratum A	204 (51,4)	217 (54,3)
Rest der Welt	193 (48,6)	183 (45,8)
<b>Tumorstadium zu Baseline, n (%)</b>		
II	118 (29,7)	121 (30,3)
III	279 (70,3)	279 (69,8)
<b>PD-L1 Status (50 % Schwellenwert), n (%)</b>		
TPS ≥ 50 %	132 (33,2)	134 (33,5)
TPS < 50 %	265 (66,8)	266 (66,5)
<b>PD-L1 Status (1 % Schwellenwert), n (%)</b>		
TPS ≥ 1 %	259 (65,2)	249 (62,3)
TPS < 1 %	138 (34,8)	151 (37,8)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>c</sup> = 397	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo N <sup>c</sup> = 400
<b>PD-L1 Status, n (%)</b>		
TPS ≥ 50 %	132 (33,2)	134 (33,5)
TPS = 1-49 %	127 (32,0)	115 (28,8)
TPS < 1 %	138 (34,8)	151 (37,8)
<b>Raucherstatus, n (%)</b>		
Nie-Raucher	54 (13,6)	47 (11,8)
Ehemalig	247 (62,2)	250 (62,5)
Aktiv	96 (24,2)	103 (25,8)
<b>ECOG zu Baseline, n (%)</b>		
0	253 (63,7)	246 (61,5)
1	144 (36,3)	154 (38,5)
<b>Histologie, n (%)</b>		
Plattenepithelial	171 (43,1)	173 (43,3)
Nicht-Plattenepithel	226 (56,9)	227 (56,8)
<b>EGFR-Mutationsstatus, n (%)</b>		
Ja	14 (3,5)	19 (4,8)
Nein	111 (28,0)	124 (31,0)
Unbekannt/Fehlend	272 (68,5)	257 (64,3)
<b>ALK Translokationsstatus, n (%)</b>		
Ja	12 (3,0)	9 (2,3)
Nein	104 (26,2)	132 (33,0)
Unbekannt/Fehlend	281 (70,8)	259 (64,8)
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023		
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EU: Europa; Max: Maximum; Min: Minimum; Nicht-EU: Nicht Europa; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score; WHO: World Health Organization		

Insgesamt wurden 797 primär resezierbare Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko in die Studie KEYNOTE 671 eingeschlossen. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2).

In den Interventionsarm 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 %). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss der Studie KEYNOTE 671 sind der Tabelle 4-16 zu entnehmen.

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 (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-Status (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 4-17). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Studienarme kann daher ausgeschlossen werden.

### **Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation**

Im Rahmen der Zulassung gab es keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 671 und auch die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zulassungskonform. Mit den Komparatoren Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed liegt eine adäquate, hinreichende Umsetzung der durch den G-BA benannten zVT patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Phase vor (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 des vorliegenden Dossiers). Ferner bildet der Komparator Placebo inklusive der darüber hinaus durchgeführten Versorgung der Patient:innen im Kontrollarm die durch den G-BA benannte zVT BSC für die adjuvante Phase vollständig ab. Daher wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen



Anwendung von Pembrolizumab und Platin-basierter Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein maßgeblicher Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 671	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 671 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. 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.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Nebenwirkungen <sup>d</sup>
KEYNOTE 671	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Ereignisfreies Überleben, Pathologische Komplettremission, Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod), Zeit bis zur ersten Folgeoperation, Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala				

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 **Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 **Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patient:innen, die im Verlauf der Studie nicht versterben, werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Nach Abbruch der Studienmedikation werden die Patient:innen alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird 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. Da Folgetherapien nach Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung einen Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben haben könnten, wurden diese in beiden Studienarmen erfasst und ausgewertet (Anhang 4-G). Insgesamt wird die Ergebnissicherheit des Endpunkts nicht beeinflusst, da auf Basis der vorliegenden Ergebnisse von einem adäquaten Einsatz der Folgetherapien ausgegangen werden kann. Somit liegen keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden, Faktoren vor.

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

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

### Hauptanalyse

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Gesamtüberleben	397	110 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	400	144 (36,0)	52,4 [45,7; -]	0,72 [0,56; 0,93]	0,011

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: 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  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
KI: Konfidenzintervall; TPS: Tumor Proportion Score

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,93]; p = 0,011). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag bei 52,4 Monaten im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 87,6 % im Interventions- und 87,7 % im Kontrollarm, sowie zu Monat 24 79,0 % im Interventions- und 74,7 % im Kontrollarm (Tabelle 4-22; Abbildung 3).

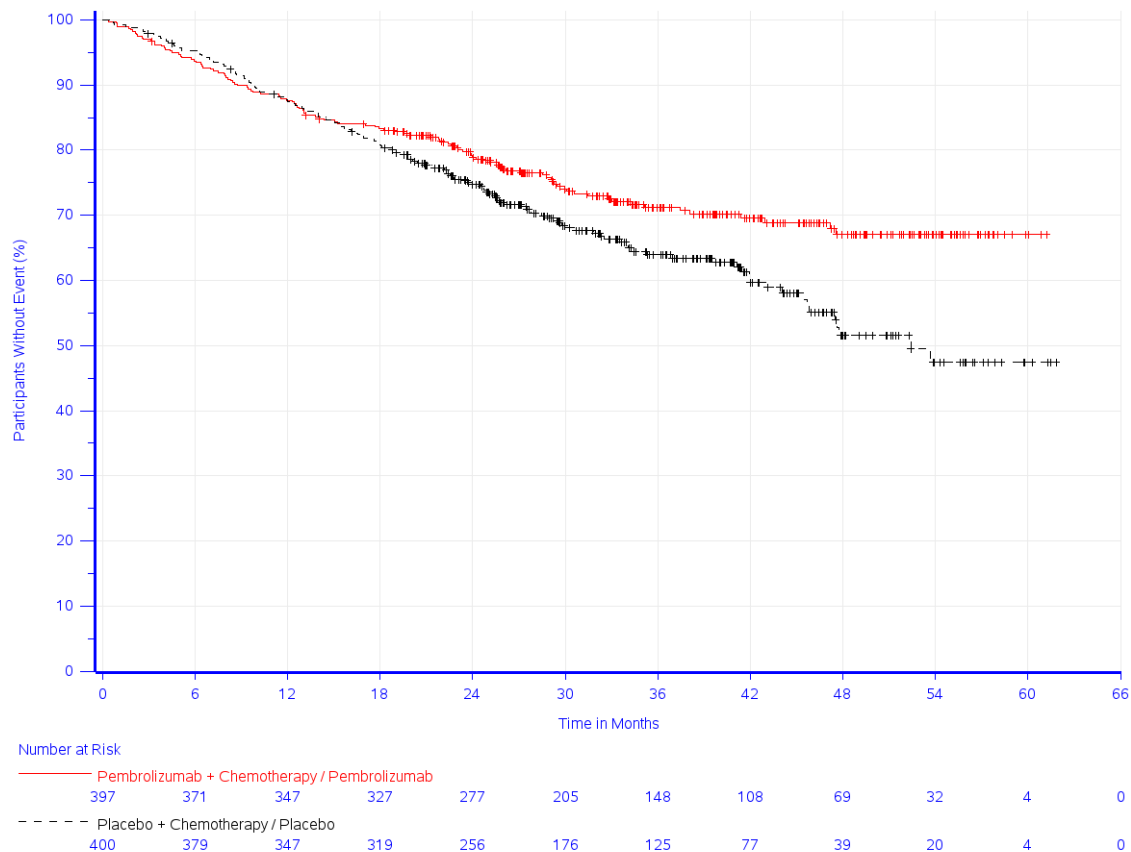


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 671

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

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



### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

#### 4.3.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, was zuerst eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (für Patient:innen, die sich keiner Operation unterzogen haben oder sich keiner Operation unterziehen werden, oder für Patient:innen, die nach einer unvollständigen Resektion [R2-Resektion] eine schwerwiegende Resterkrankung haben)</li> <li>• Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert</li> <li>• Unmöglichkeit, den Tumor zu reseziieren</li> <li>• Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patient:innen, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion] oder Patient:innen mit mikroskopisch positiven Rändern [R1-Resektion])</li> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p>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 Studienarzt bzw. bei Biopsien durch die/den lokale(n) Pathologin/Pathologen erfasst. Ergänzend ist in Anhang 4-G die Erfassung der Ereignisse durch das verblindete, unabhängige, zentrale Review-Komitee (Blinded Independent Central Review, BICR) dargestellt.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>Die Haupt- und Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671 unterscheiden sich in den Annahmen zum Zensierungs- und Ereignismechanismus. Alle Einzelheiten sind Abschnitt 4.2.5.4 zu entnehmen.</p> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung das Post-hoc adaptierte Ereignisfreie Überleben dargestellt. Dieser Endpunkt ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, was zuerst eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert</li> <li>• Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert</li> <li>• Keine Operation (für Patient:innen, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten)</li> <li>• Unmöglichkeit, den Tumor zu reseziieren</li> <li>• Nicht krankheitsfrei nach Operation (Patient:innen mit R1- oder R2-Resektion)</li> <li>• Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patient:innen, die nach der Operation</li> </ul>

<p>krankheitsfrei sind [R0-Resektion])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> </ul> <p>Des Weiteren werden zur Hauptanalyse und zur ergänzenden Analyse die Ergebnisse zu den jeweils oben gelisteten Einzelkomponenten des Endpunkts Ereignisfreies Überleben deskriptiv dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
<p>ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
Ereignisfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Die Erhebung des Endpunkts 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.

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.

### Hauptanalyse

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	397	174 (43,8)	47,2 [32,9; -]	400	248 (62,0)	18,3 [14,8; 22,1]	0,59 [0,48; 0,72]	< 0,001

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS (≥ 50 % vs. < 50 %), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei die Region für Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Plattenepithel zusammengefasst wurde  
f: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-26: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 397)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 400)
<b>Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Hauptanalyse), n (%)</b>		
Kein Ereignis	223 (56,2)	152 (38,0)
Ereignis	174 (43,8)	248 (62,0)
Todesfall	50 (12,6)	40 (10,0)
Lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	1 (0,3)	6 (1,5)
Krankheitsprogression <sup>d</sup>	30 (7,6)	43 (10,8)
Rezidiv	88 (22,2)	144 (36,0)
Nicht resezierbar	5 (1,3)	15 (3,8)

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1  
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,48; 0,72]; p < 0,001) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch die Intervention gegenüber dem

Kontrollarm um 41,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag im Interventionsarm bei 47,2 Monaten und im Kontrollarm bei 18,3 Monaten (Tabelle 4-25).

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 43,8 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 62,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 12,6 % der Fälle im Interventionsarm handelt es sich um Todesfälle, im Kontrollarm beträgt der Anteil 10,0 %. Eine lokale Progression, die die Operation unmöglich macht, trat im Interventionsarm bei 0,3 % der Patient:innen auf und im Kontrollarm bei 1,5 % der Patient:innen. Eine Krankheitsprogression nach RECIST 1.1 erfolgte bei 7,6 % der Patient:innen im Interventions- und bei 10,8 % der Patient:innen im Kontrollarm. Rezidive traten bei 22,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 36,0 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Im Interventionsarm waren 1,3 % der Patient:innen nicht resezierbar, im Kontrollarm betrug der Anteil dieser Patient:innen 3,8 % (Tabelle 4-26).

Der Anteil an Patient:innen mit ereignisfreiem Überleben zu Monat 12 betrug 73,8 % im Interventionsarm und 60,8 % im Kontrollarm sowie zu Monat 24 61,5 % im Interventionsarm und 41,4 % im Kontrollarm (Abbildung 4).

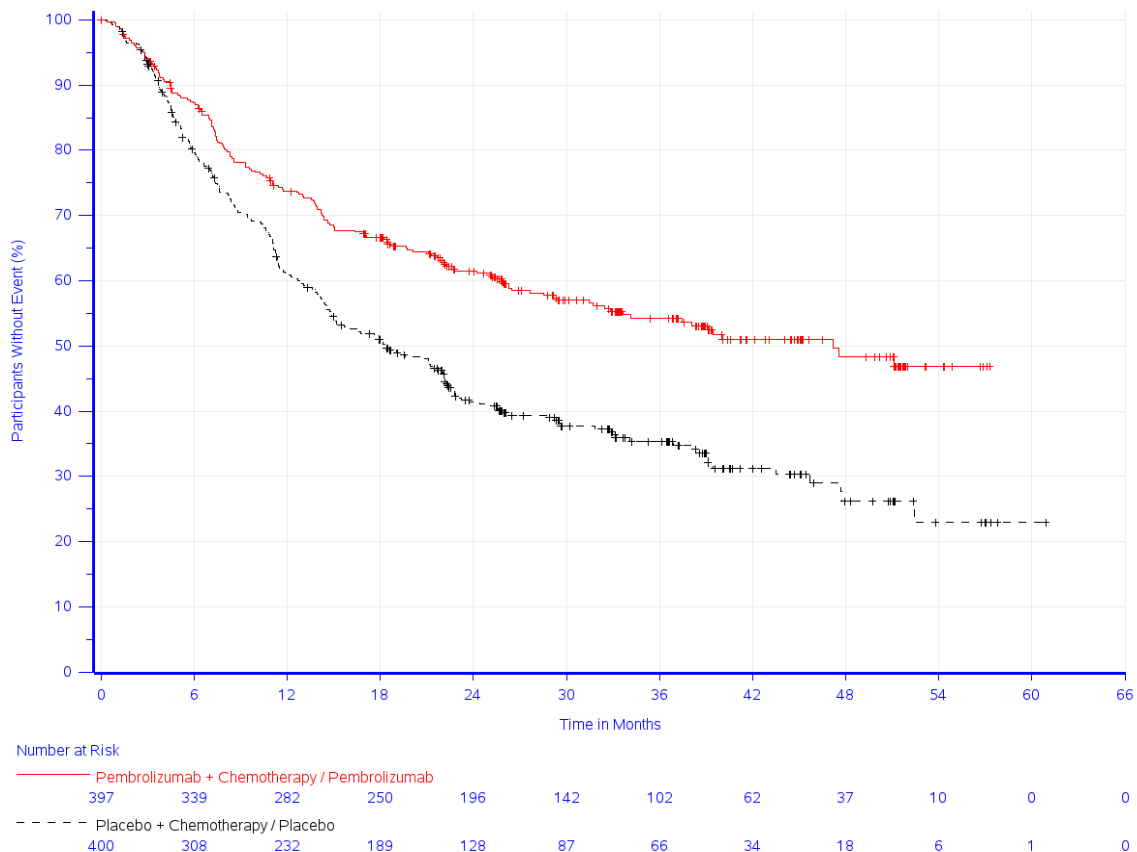


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671

**Sensitivitätsanalyse**

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Sensitivitätsanalyse)	397	157 (39,5)	51,1 [38,0; -]	400	215 (53,8)	19,6 [14,7; 22,4]	0,59 [0,48; 0,72]	< 0,001

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS (≥ 50 % vs. < 50 %), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei die Region für Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Plattenepithel zusammengefasst wurde  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
INV: Prüfarzt (Investigator); KI: Konfidenzintervall; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-28: Übersicht der Einzelkomponenten zur Sensitivitätsanalyse (Zensierung) für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 397)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 400)
<b>Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben gemäß Prüfarzt (Zensierungsregeln der Sensitivitätsanalyse), n (%)</b>		
Kein Ereignis	240 (60,5)	185 (46,3)
Ereignis	157 (39,5)	215 (53,8)
Todesfall	40 (10,1)	19 (4,8)
Lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	1 (0,3)	6 (1,5)
Krankheitsprogression <sup>d</sup>	27 (6,8)	40 (10,0)
Rezidiv	84 (21,2)	135 (33,8)
Nicht resezierbar	5 (1,3)	15 (3,8)

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1  
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Die Sensitivitätsanalyse (Zensierung) für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,48; 0,72]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag im Interventionsarm bei 51,1 Monaten und im Kontrollarm bei 19,6 Monaten (Tabelle 4-27; Abbildung 5).

Insgesamt traten im Interventionsarm bei 39,5 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 53,8 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 10,1 % der Fälle im Interventionsarm handelt es sich um Todesfälle, im Kontrollarm beträgt der Anteil 4,8 %. Eine lokale

Progression, die die Operation unmöglich machte, trat im Interventionsarm bei 0,3 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 1,5 % der Patient:innen auf. Eine Krankheitsprogression nach RECIST 1.1 erfolgte bei 6,8 % der Patient:innen im Interventions- und bei 10,0 % der Patient:innen im Kontrollarm. Rezidive traten bei 21,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 33,8 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Im Interventionsarm waren 1,3 % der Patient:innen nicht resezierbar, im Kontrollarm betrug der Anteil dieser Patient:innen 3,8 % (Tabelle 4-28).

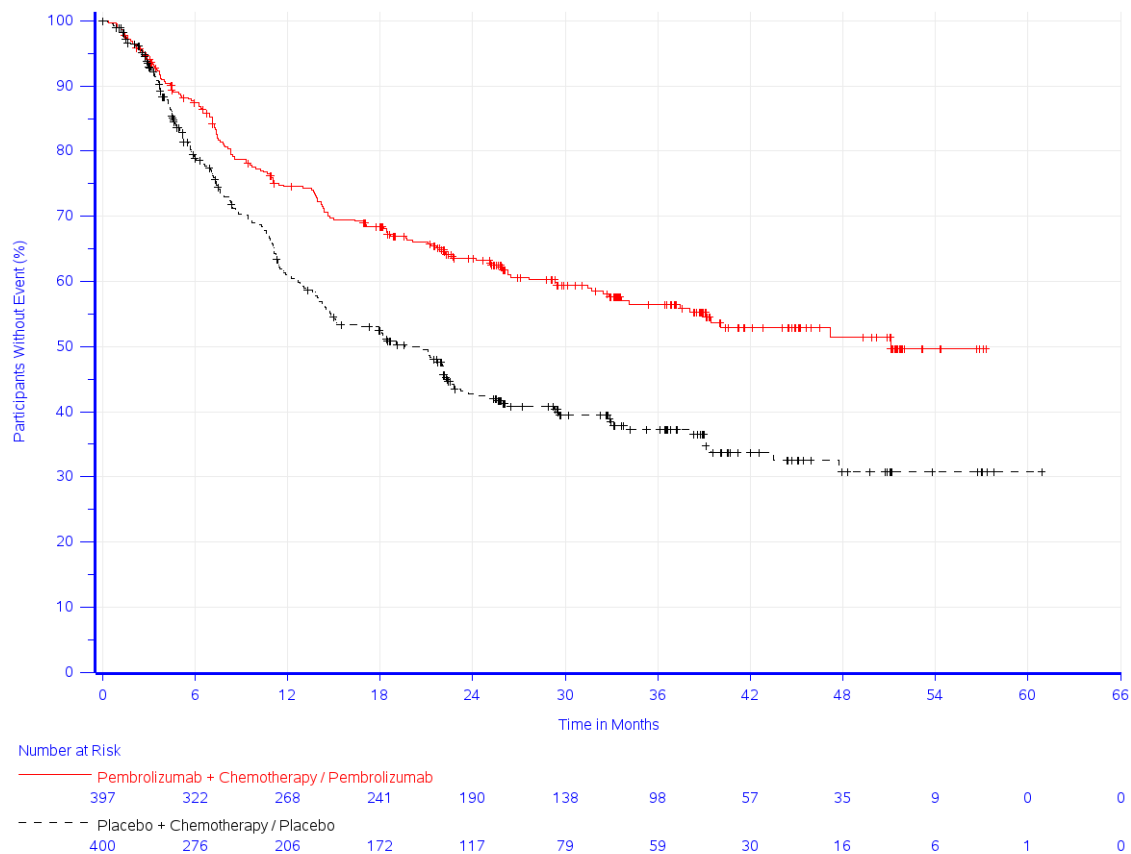


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE671

**Ergänzende Analyse**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Ereignisfreies Überleben (Post-hoc adaptierte Analyse) <sup>f</sup>	397	196 (49,4)	32,5 [22,8; 51,1]	400	272 (68,0)	11,5 [10,2; 14,8]	0,61 [0,51; 0,74]	< 0,001

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: 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 die Region für Tumorstadium II TPS  $\geq 50\%$  Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS  $\geq 50\%$  Plattenepithel zusammengefasst wurde  
f: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
g: Analyse, bei welcher das Vorliegen eines Ereignisses das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet  
KI: Konfidenzintervall; TPS: Tumor Proportion Score

Tabelle 4-30: Übersicht der Einzelkomponenten zum Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 397)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 400)
<b>Art des ersten Ereignisses beim Ereignisfreien Überleben gemäß Prüfarzt (Post-hoc adaptierte Analyse), n (%)</b>		
Kein Ereignis	201 (50,6)	128 (32,0)
Ereignis	196 (49,4)	272 (68,0)
Todesfall	35 (8,8)	24 (6,0)
Lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	1 (0,3)	6 (1,5)
Keine R0-Resektion	21 (5,3)	35 (8,8)
Keine Operation <sup>d</sup>	45 (11,3)	43 (10,8)
Krankheitsprogression <sup>e</sup>	13 (3,3)	22 (5,5)
Rezidiv	76 (19,1)	127 (31,8)
Nicht resezierbar	5 (1,3)	15 (3,8)

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: 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  
e: Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1  
f: Analyse, bei welcher das Vorliegen eines Ereignisses das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet  
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,51; 0,74];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Somit bestätigt die ergänzende Analyse das Ergebnis der Hauptanalyse (Tabelle 4-29).

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 49,4 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 68,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 8,8 % der Fälle im Interventionsarm handelt es sich um Todesfälle, im Kontrollarm beträgt der Anteil der Todesfälle 6,0 %. Eine lokale Progression, die die Operation unmöglich macht, trat im Interventionsarm bei 0,3 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 1,5 % der Patient:innen auf. Im Interventionsarm wurde bei 5,3 % der Patient:innen keine R0-Resektion erreicht, im Kontrollarm bei 8,8 % der Patient:innen. 11,3 % der Patient:innen im Interventionsarm wurden nicht wie ursprünglich geplant operiert, im Kontrollarm waren es 10,8 % der Patient:innen. Eine Krankheitsprogression, die die geplante Operation verhindert, erfolgte bei 3,3 % der Patient:innen im Interventions- und bei 5,5 % der Patient:innen im Kontrollarm. Rezidive traten bei 19,1 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 31,8 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Im Interventionsarm waren 1,3 % der Patient:innen nicht resezierbar, im Kontrollarm betrug der Anteil 3,8 % (Tabelle 4-30).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen im Interventionsarm bei 32,5 Monaten und im Kontrollarm bei 11,5 Monaten (Abbildung 6).

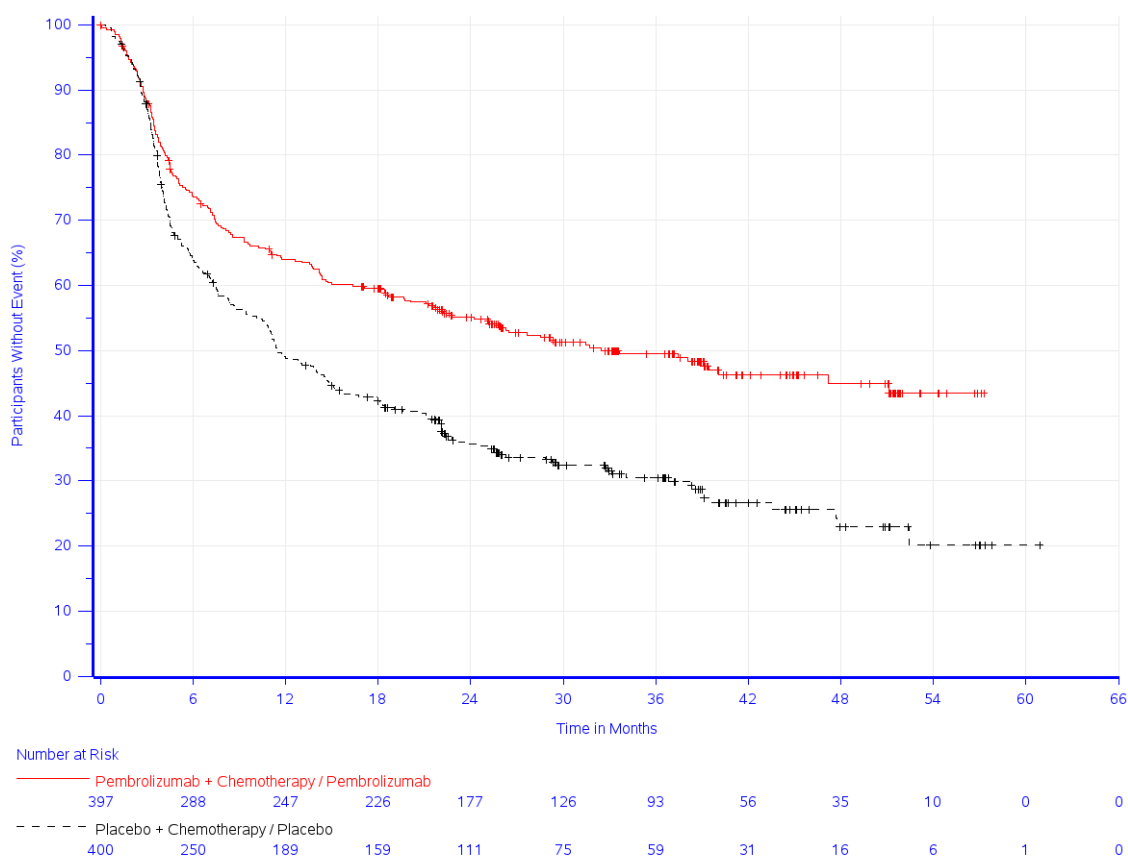


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Post-hoc adaptiertes ereignisfreies Überleben der Studie KEYNOTE 671



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

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

**4.3.1.3.1.2.2 Pathologische Komplettremission – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Pathologische Komplettremission

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p>Die pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist definiert als der Anteil der Patient:innen, bei denen keine invasiven Tumorzellen in der Lunge und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden. Die Beurteilung erfolgt im Resektat mittels Hämatoxylin- und Eosin-Färbung nach neoadjuvanter Therapie durch eine:n verblindete:n, unabhängige:n Pathologin/Pathologen (Blinded Independent Pathologist Review, BIPR) zum Zeitpunkt der maßgeblichen Operation.</p> <p>Patient:innen, die keine Studienmedikation erhalten haben und Patient:innen, die in der neoadjuvanen Phase die Studienmedikation zu einer nicht vorgesehenen Therapie wechselten, wurden als non-Responder gewertet. Ebenso wurden Patient:innen, die nicht operiert werden konnten und alle anderen Patient:innen mit fehlenden Angaben als non-Responder gewertet, es wurde also eine non-Responder-Imputation bei fehlenden Werten vorgenommen.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
BIPR: Verblindete:r, unabhängige:r Pathologin/Pathologe; ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Pathologische Komplettremission 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
<b>KEYNOTE 671</b>						
Pathologische Komplettremission	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Die Erhebung des Endpunkts 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 Pathologische Komplettremission als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Pathologische Komplettremission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Differenz in % <sup>f</sup> [95 %-CI]
Pathologische Komplettremission gemäß BIPR	397	72 (18,1)	400	16 (4,0)	4,57 [2,73; 7,66]	< 0,001	14,18 [10,06; 18,69]

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Peto-Odds-Ratio anstelle des relativen Risikos nach Mantel-Haenszel, wenn die Inzidenz  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle des Stratums beträgt, das durch die Stratifizierungsfaktoren Tumorstadium (II vs. III), TPS ( $\geq 50\%$  vs.  $< 50\%$ ), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) definiert ist.  
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
f: Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS ( $\geq 50\%$  vs.  $< 50\%$ ), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien).  
Ansprechen gemäß BIPR  
BIPR: Beurteilung durch unabhängige:n, verblindete:n Pathologin:Pathologen; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,57 [2,73; 7,66];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-33). Die Chance auf eine pathologische Komplettremission ist für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um mehr als das 4,5-fache erhöht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

**4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) – RCT**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Eine onkologische Folgetherapie bezieht sich auf die onkologische Studienmedikation bzw. eine Radiotherapie, die Patient:innen nach der Studienbehandlung, dem Studienabbruch oder nach Beendigung der Studie erhalten haben. Die Studienbehandlung umfasst die vorgesehenen Therapien, die in der neoadjuvanten und adjuvanten Phase verabreicht werden sowie die vorgesehene Operation und/oder Radiotherapie im Rahmen der Studie.</p> <p>Die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie oder eine Radiotherapie sein; onkologische Folgeoperationen werden für diese Analyse nicht berücksichtigt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p><b>Ergänzende Analyse</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u>, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, dargestellt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 671 eine Entblindung auf Anfrage des Prüfarztes stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

### Hauptanalyse

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	397	110 (27,7)	Nicht erreicht [-; -]	400	201 (50,3)	23,9 [21,0; 34,0]	0,45 [0,36; 0,57]	< 0,001

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: 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 die Region für Tumorstadium II TPS  $\geq 50\%$  Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS  $\geq 50\%$  Plattenepithel zusammengefasst wurde  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
KI: Konfidenzintervall; TPS: Tumor Proportion Score

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,36; 0,57];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 23,9 Monaten (Tabelle 4-36; Abbildung 7).

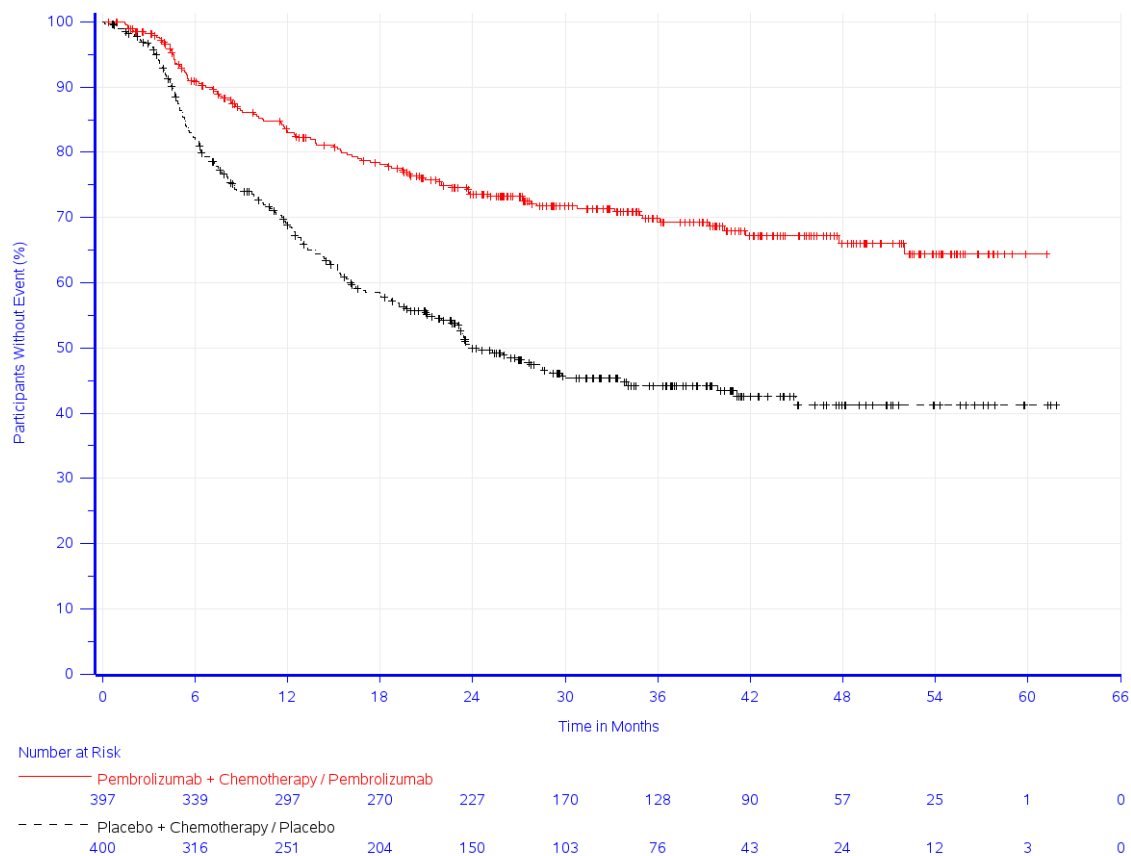


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 671

**Ergänzende Analyse**

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	397	171 (43,1)	Nicht erreicht [40,3; -]	400	246 (61,5)	19,7 [15,6; 23,5]	0,57 [0,47; 0,70]	< 0,001

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023

b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)

c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population

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

e: Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Tumorstadium (II vs. III), TPS (≥ 50 % vs. < 50 %), Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), wobei die Region für Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Nicht-Plattenepithel und Tumorstadium II TPS ≥ 50 % Plattenepithel zusammengefasst wurde

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

KI: Konfidenzintervall; TPS: Tumor Proportion Score



Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bestätigt das Ergebnis zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,47; 0,70];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 19,7 Monaten (Tabelle 4-37; Abbildung 8).

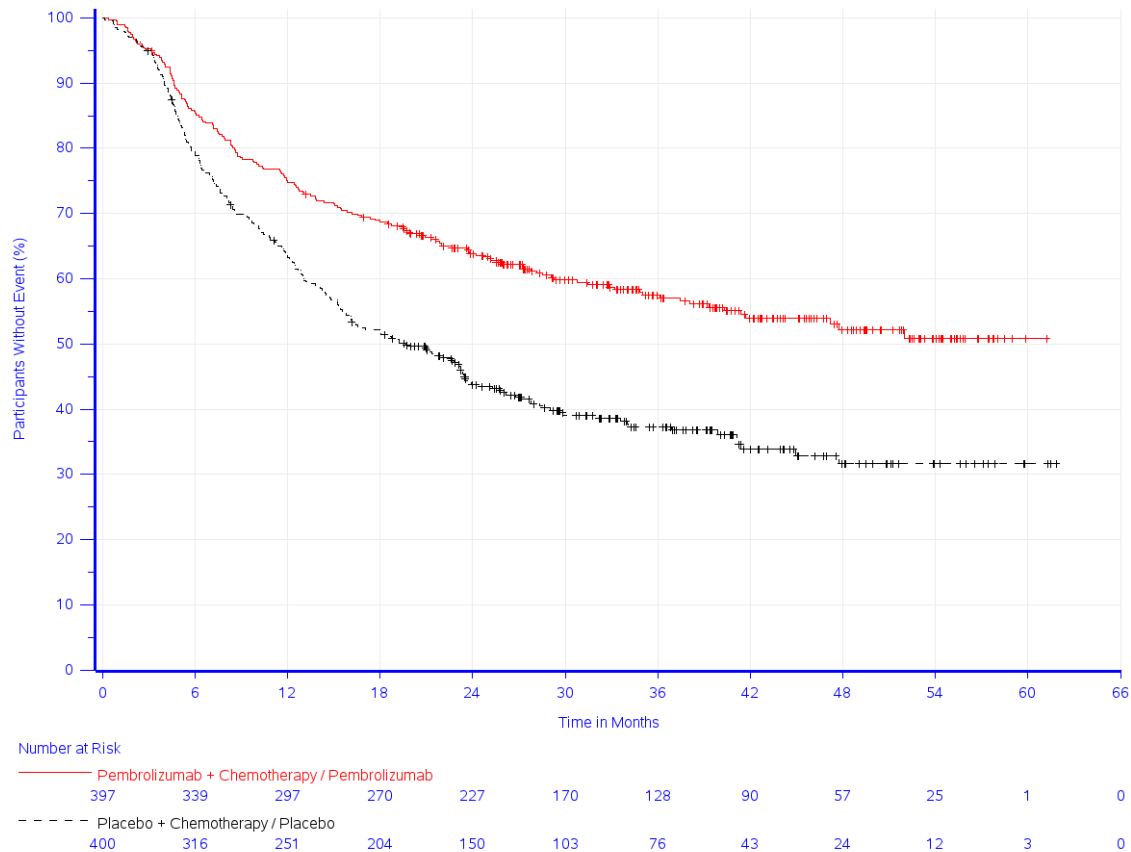


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 671

### ***Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien***

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-38) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-39) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aufgeführt.

Tabelle 4-38: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 671

	Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab N <sup>c</sup> = 397	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo N <sup>c</sup> = 400
<b>Erste onkologische Folgetherapie</b>		
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie <sup>d</sup>	77 (19,4)	144 (36,0)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	27 (6,8)	44 (11,0)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie <sup>e</sup>	6 (1,5)	13 (3,3)
Verstorben, ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	61 (15,4)	45 (11,3)
Haben keine Folgetherapie erhalten	226 (56,9)	154 (38,5)
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023		
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
d: Patienten mit onkologischer Folgetherapie einschließlich Immuntherapie, zytotoxischer Therapie, zielgerichteter Therapie oder anderer Therapie		
e: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet		

Tabelle 4-39: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 671

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 397)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 400)
<b>Therapieklasse<sup>c</sup></b>		
<b>Therapiebegriff<sup>d</sup></b>		
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	83 (20,9)	157 (39,3)
Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Inhibitoren	7 (1,8)	2 (0,5)
Alectinib	4 (1,0)	1 (0,3)
Alectinib Hydrochlorid	1 (0,3)	1 (0,3)
Brigatinib	1 (0,3)	0 (0,0)
Ceritinib	1 (0,3)	0 (0,0)
Anthracycline und verwandte Substanzen	0 (0,0)	1 (0,3)
Doxorubicin	0 (0,0)	1 (0,3)
Antineoplastische Therapien	1 (0,3)	0 (0,0)
Antineoplastische Therapien	1 (0,3)	0 (0,0)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren	9 (2,3)	20 (5,0)
Osimertinib	4 (1,0)	6 (1,5)
Osimertinib Mesilat	1 (0,3)	6 (1,5)
Icotinib Hydrochlorid	0 (0,0)	4 (1,0)
Afatinib	2 (0,5)	1 (0,3)
Furmonertinib Mesilat	1 (0,3)	1 (0,3)
Gefitinib	1 (0,3)	1 (0,3)
Afatinib Dimaleat	0 (0,0)	1 (0,3)
Erlotinib	0 (0,0)	1 (0,3)
Folsäure Analoga	9 (2,3)	21 (5,3)
Pemetrexed	9 (2,3)	20 (5,0)
Pemetrexed Dinatrium Heptahydrat	0 (0,0)	1 (0,3)
Prüfpräparat	0 (0,0)	1 (0,3)
Prüfpräparat	0 (0,0)	1 (0,3)
Mehrere	20 (5,0)	43 (10,8)
Paclitaxel	18 (4,5)	37 (9,3)
Bevacizumab	2 (0,5)	8 (2,0)
Astragalus Mongholicus Wurzel, Bärensage, Cornus Officinalis Frucht, Curcuma Spp. Rhizom, Eleutherococcus Senticosus Wurzel mit Rhizom, Glycyrrhiza Spp. Wurzel mit Rhizom, Ligustrum Lucidum Frucht, Mylabris Spp., Panax Ginseng Wurzel mit Rhizom, Scutellaria Barbata Ganze Pflanze, Sparganium Stoloniferum Knolle	1 (0,3)	0 (0,0)

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>c</sup>  Therapiebegriff <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> = 397)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> = 400)
Envafohimab	0 (0,0)	1 (0,3)
Antineoplastische Prüfpräparate	0 (0,0)	1 (0,3)
Magrolimab	1 (0,3)	0 (0,0)
Vibostolimab	0 (0,0)	1 (0,3)
Stickstoffsenf-Analoga	0 (0,0)	1 (0,3)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	1 (0,3)
Alkylanzien	0 (0,0)	1 (0,3)
Lomustin	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	2 (0,5)	0 (0,0)
Sotorasib	2 (0,5)	0 (0,0)
Andere zytotoxische Antibiotika	0 (0,0)	1 (0,3)
Mitomycin	0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere Medikamente, welche die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	0 (0,0)	1 (0,3)
Denosumab	0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	1 (0,3)	6 (1,5)
Ipilimumab	0 (0,0)	5 (1,3)
Cadonilimab	1 (0,3)	0 (0,0)
Relatlimab	0 (0,0)	1 (0,3)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,3)	1 (0,3)
Catequentinib hydrochloride	0 (0,0)	1 (0,3)
Tepotinib	1 (0,3)	0 (0,0)
Weitere Arzneimittel	1 (0,3)	2 (0,5)
Weitere Arzneimittel	1 (0,3)	2 (0,5)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	15 (3,8)	73 (18,3)
Pembrolizumab	9 (2,3)	37 (9,3)
Nivolumab	0 (0,0)	13 (3,3)
Atezolizumab	1 (0,3)	11 (2,8)
Durvalumab	3 (0,8)	5 (1,3)
Tislelizumab	1 (0,3)	4 (1,0)
Camrelizumab	1 (0,3)	1 (0,3)
Sintilimab	0 (0,0)	2 (0,5)
Platinverbindungen	42 (10,6)	82 (20,5)
Carboplatin	32 (8,1)	70 (17,5)
Cisplatin	9 (2,3)	12 (3,0)
Nedaplatin	1 (0,3)	1 (0,3)
Podophyllotoxin Derivate	3 (0,8)	9 (2,3)
Etoposid	3 (0,8)	9 (2,3)
Pyrimidin Analoga	10 (2,5)	8 (2,0)
Gemcitabin	7 (1,8)	6 (1,5)
Gemcitabin Hydrochlorid	1 (0,3)	1 (0,3)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	1 (0,3)	1 (0,3)
Tegafur-Uracil	1 (0,3)	0 (0,0)
Taxane	10 (2,5)	14 (3,5)
Docetaxel	9 (2,3)	5 (1,3)
nab-Paclitaxel	1 (0,3)	9 (2,3)
VEGF/VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibitoren	2 (0,5)	2 (0,5)
Ramucirumab	2 (0,5)	2 (0,5)
Vinca-Alkaloide und Analoga	4 (1,0)	5 (1,3)
Vinorelbin	4 (1,0)	4 (1,0)
Vincristin	0 (0,0)	1 (0,3)

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Eine bestimmte Therapiekategorie erscheint nur dann, wenn das Inzidenzkriterium > 0% (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapiekategorie wird nur einmal zu dieser gerechnet

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup> Therapiekategorie <sup>c</sup>  Therapiebegriff <sup>d</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>e</sup> = 397)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>e</sup> = 400)
d: Jede:r Patient:in wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet e: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		

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

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

**4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur ersten Folgeoperation – RCT**

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	Die Zeit bis zur ersten Folgeoperation ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten onkologischen Folgeoperation. Die geplante Operation nach der neoadjuvanten Phase wird hierbei nicht als Ereignis gezählt. Patient:innen ohne dokumentierte onkologische Folgeoperation werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder des Datenschnitts zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.  Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.  Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention-To-Treat	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
Zeit bis zur ersten Folgeoperation	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 671 eine Entblindung auf Anfrage des Prüfarztes stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>
Zeit bis zur Folgeoperation	397	17 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	400	19 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,46; 1,69]	0,697

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Basierend auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,46; 1,69]; p = 0,697). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Armen nicht erreicht. (Tabelle 4-42; Abbildung 9).

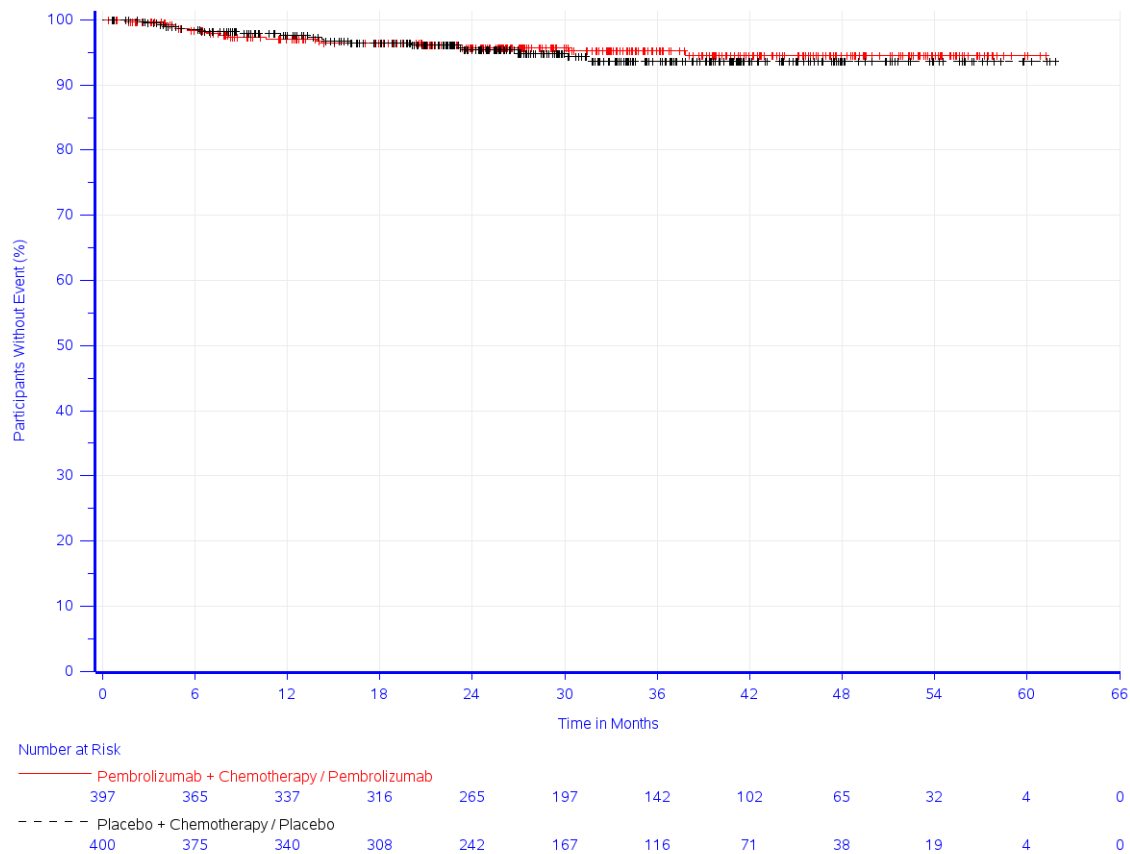


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation der Studie KEYNOTE 671

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.5 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p><b>Krankheitssymptomatik:</b></p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die acht<sup>a</sup> Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die zehn Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens Version 1.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu fünf verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-LC13</u> umfasst 13 Fragen zur spezifischen Symptomatik bei Lungenkrebs, von denen drei zu der Multi-Item-Skala Atemnot (Dyspnoe) zusammengefasst werden sowie 9 Einzelfragen zur Beurteilung der Symptome Schmerzen (Brust; Arm/Schulter; andere Körperteile), Husten, Mundschmerzen, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und Hämoptoe. Die Antwortkategorien des EORTC QLQ-LC13 sind identisch zu jenen des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (Fayers P.M. et al., 2001) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (24). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der <u>VAS</u>, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS relevant ist und dargestellt wird. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (67).</p> <p><b>Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b></p> <p>Die Veränderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird durch Anwendung von MMRM operationalisiert als mittlere Differenzen zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline (least square means). Hierbei entspricht ein positives Ergebnis einer Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 / EORTC QLQ-LC13 und eine Verbesserung hinsichtlich der EQ-5D VAS.</p> <p>Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen (<math>p &lt; 0,05</math>) werden zudem jeweils die SMWD inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Zusätzlich erfolgt auf Grundlage</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>eines ANCOVA-Modells für Messwiederholungen eine grafische Darstellung der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Die drei Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zum ersten Tag von Zyklen 1 und 4 der neoadjuvanten Behandlungsphase, zum ersten Tag der Zyklen 1, 2, 3, 4, 7, 10 und 13 der adjuvanten Behandlungsphase, bei Therapieabbruch, im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch sowie im Rahmen des Post-treatment Follow-up (alle 16 Wochen im zweiten und dritten Jahr, alle 6 Monate im vierten und fünften Jahr) erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
	<p>a: Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen, da deren Ergebnis von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des jeweiligen Lebensstandards abhängt und dadurch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht gewährleistet ist (6). Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
EORTC QLQ-LC13	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der acht Symptomskalen</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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

#### **Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen**

In der Studie KEYNOTE 671 lagen die Rücklaufquoten der drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %. Des Weiteren liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in den Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen vor.

### Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm blieben die Rücklaufquoten in der neoadjuvanten Behandlungsphase auf hohem Niveau. Im Rahmen der adjuvanten Behandlungsphase sanken die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen gleichermaßen stärker ab. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch das Versterben der Patient:innen sowie durch die Krankheitsprogression erklären.

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

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

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

Tabelle 4-45: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>						
Erschöpfung						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	20,3 (20,1)	6,5 (0,9)	-2,09	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	19,6 (20,2)	8,6 (0,9)	[-4,36; 0,18]	-
Übelkeit und Erbrechen						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	2,3 (9,1)	3,6 (0,4)	-0,54	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	3,0 (10,2)	4,1 (0,5)	[-1,69; 0,60]	-
Schmerzen						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	14,0 (21,7)	4,0 (0,9)	-3,16	-0,16
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	13,9 (21,9)	7,2 (0,9)	[-5,32; -1,00]	[-0,27; -0,05]

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
Dyspnoe						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	21,7 (24,3)	6,0 (1,0)	-3,81	-0,16
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	20,8 (24,6)	9,8 (1,0)	[-6,34; -1,29]	[-0,27; -0,06]
Schlaflosigkeit						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	23,0 (28,7)	-1,8 (1,0)	-2,42	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	19,2 (27,0)	0,6 (1,0)	[-4,96; 0,12]	-
Appetitverlust						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	11,0 (21,8)	4,5 (0,9)	-1,19	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	8,9 (19,6)	5,6 (0,9)	[-3,34; 0,96]	-
Verstopfung						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	9,5 (20,2)	2,9 (0,9)	-0,17	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	9,8 (21,3)	3,0 (0,9)	[-2,33; 1,98]	-
Diarrhö						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	4,2 (14,8)	1,2 (0,5)	0,63	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	4,4 (13,5)	0,5 (0,5)	[-0,71; 1,97]	-
<b>EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen</b>						
Dyspnoe						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	16,1 (17,3)	6,5 (0,8)	-1,60	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	16,0 (17,7)	8,1 (0,8)	[-3,57; 0,36]	-
Husten						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	31,0 (25,4)	-9,4 (0,9)	-1,61	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	34,0 (25,7)	-7,8 (0,9)	[-3,91; 0,68]	-
Hämoptoe						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	5,1 (14,7)	-5,2 (0,2)	-0,38	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	7,3 (17,1)	-4,8 (0,2)	[-0,97; 0,22]	-

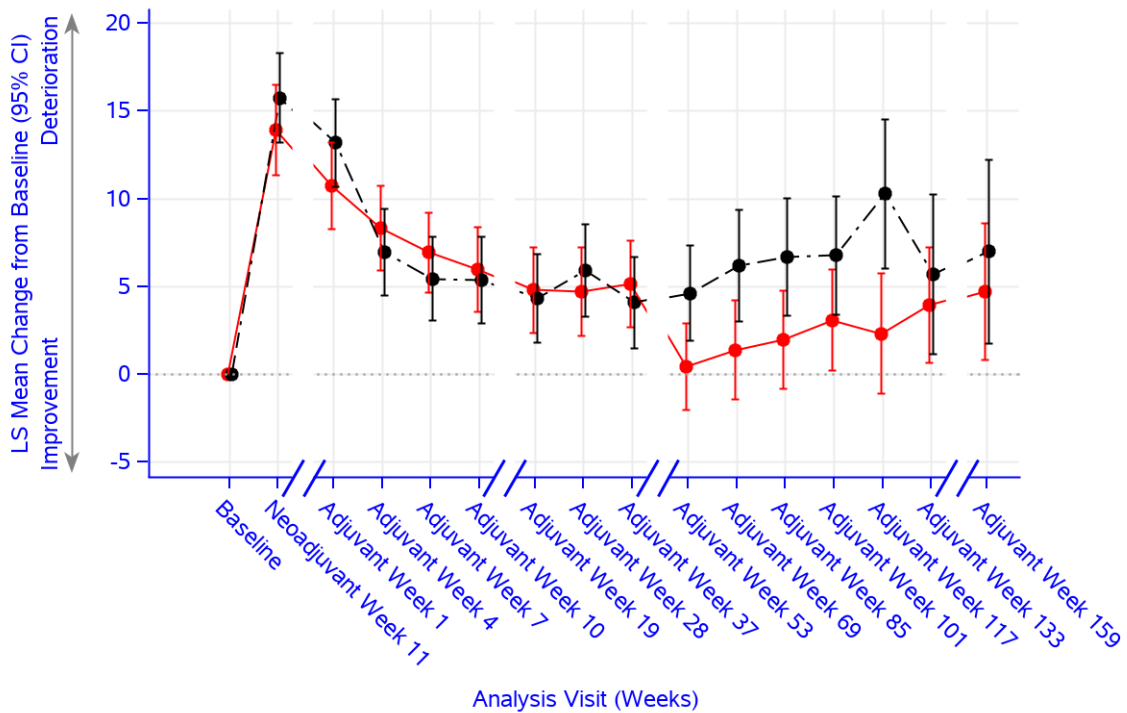
Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
Mundschmerzen						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	2,1 (8,1)	3,0 (0,6)	0,81	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	2,1 (9,5)	2,2 (0,6)	[-0,60; 2,22]	-
Dysphagie						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	2,6 (9,6)	2,0 (0,6)	-0,73	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	2,8 (10,4)	2,7 (0,6)	[-2,25; 0,79]	-
Periphere Neuropathie						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	6,4 (15,3)	5,7 (1,0)	0,05	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	7,3 (18,1)	5,7 (1,0)	[-2,41; 2,51]	-
Alopezie						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	3,1 (12,6)	6,4 (0,7)	-1,26	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	2,4 (9,0)	7,7 (0,8)	[-3,11; 0,60]	-
Schmerzen (Brust)						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	11,0 (20,1)	2,7 (0,8)	-2,05	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	11,3 (20,1)	4,8 (0,8)	[-4,11; 0,02]	-
Schmerzen (Arm/Schulter)						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	10,3 (20,9)	1,4 (0,9)	-2,10	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	11,3 (21,1)	3,5 (0,9)	[-4,30; 0,10]	-
Schmerzen (andere)						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	369	11,7 (21,1)	1,9 (0,9)	-1,05	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	373	13,4 (22,1)	2,9 (0,9)	[-3,25; 1,16]	-

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
<b>EQ-5D</b>						
EQ-5D VAS						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	372	80,7 (15,0)	-2,5 (0,7)	1,61	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	399	378	79,9 (15,2)	-4,2 (0,7)	[-0,08; 3,31]	-
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline, Stratifizierungsfaktoren (Tumorstadium [II vs. III], Histologie [Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien vs. Nicht-Ostasien]) als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmable Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala						

In der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich in den beiden Symptomskalen Schmerzen und Dyspnoe ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten des Interventionsarms. Für diese Symptomskalen liegt das jeweilige 95 %-KI zu Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen. Für alle übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-45; Abbildung 10 bis Abbildung 17).

In der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-LC13 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-45; Abbildung 18 bis Abbildung 27).

In der MMRM-Auswertung der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-45; Abbildung 28).



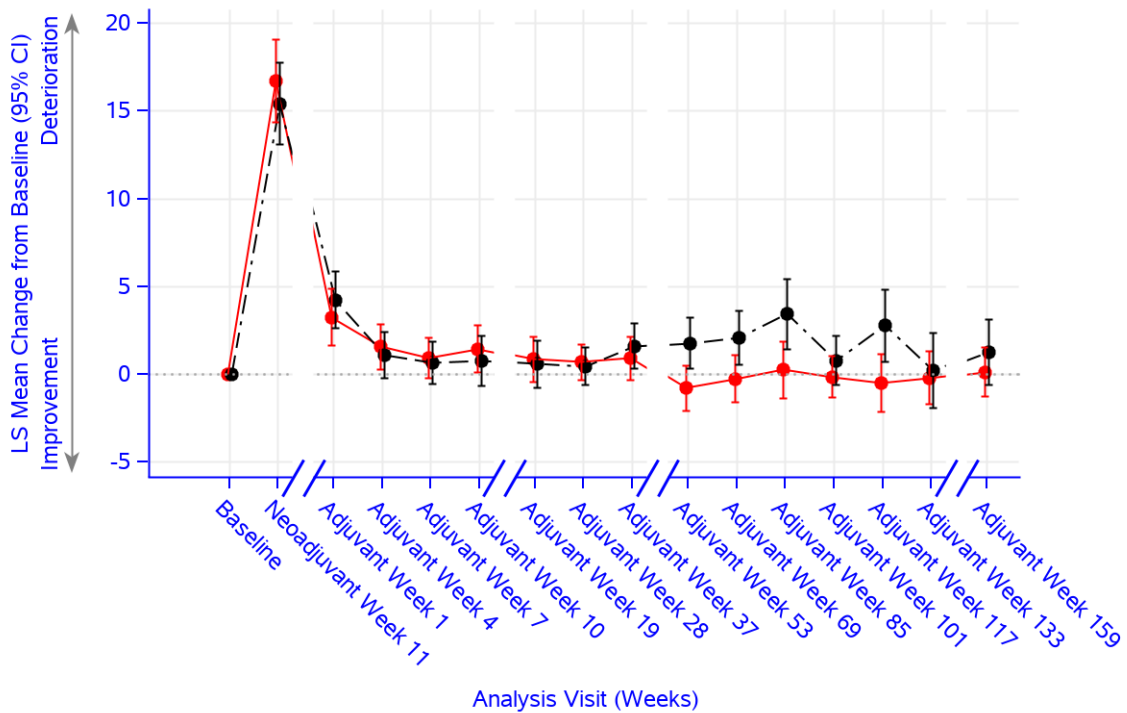
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant Week 1	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	388	342	300	269	260	266	235	215	226	191	170	151	120	108	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	391	350	299	246	239	244	214	199	196	145	125	95	80	65	37	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 10: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



Number of participants

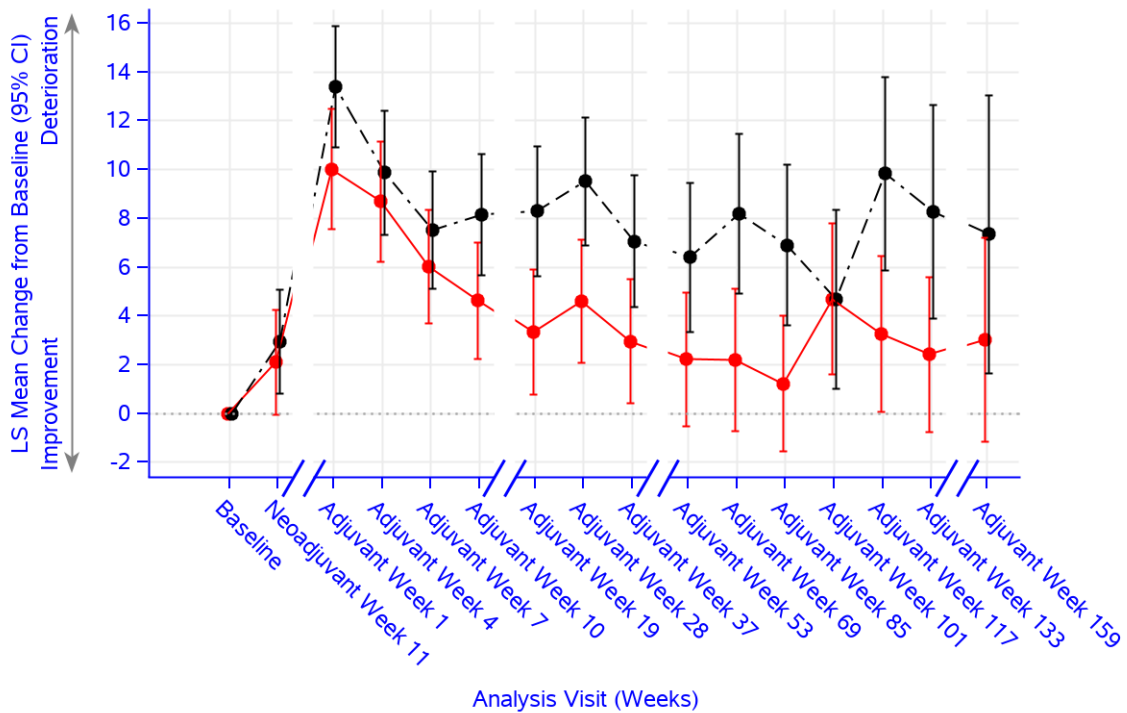
Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 11: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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





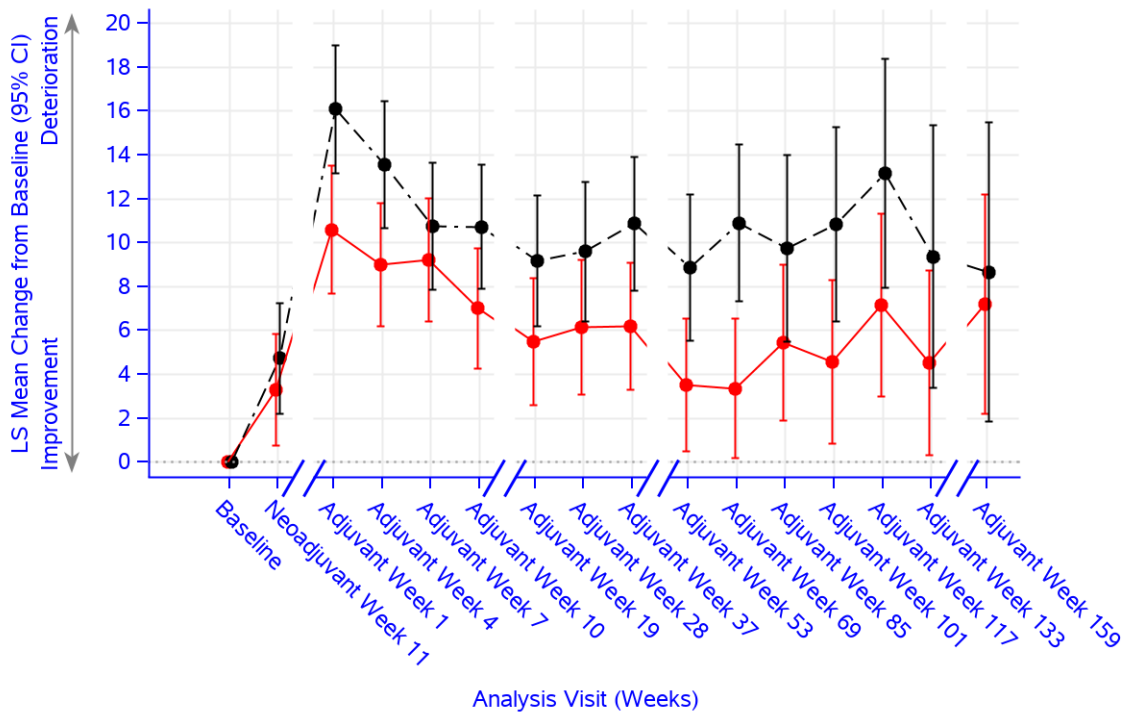
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant Week 1	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	388	342	300	269	260	266	235	215	226	191	170	151	120	108	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	391	350	299	246	239	244	214	199	196	145	125	95	80	65	37	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 12: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



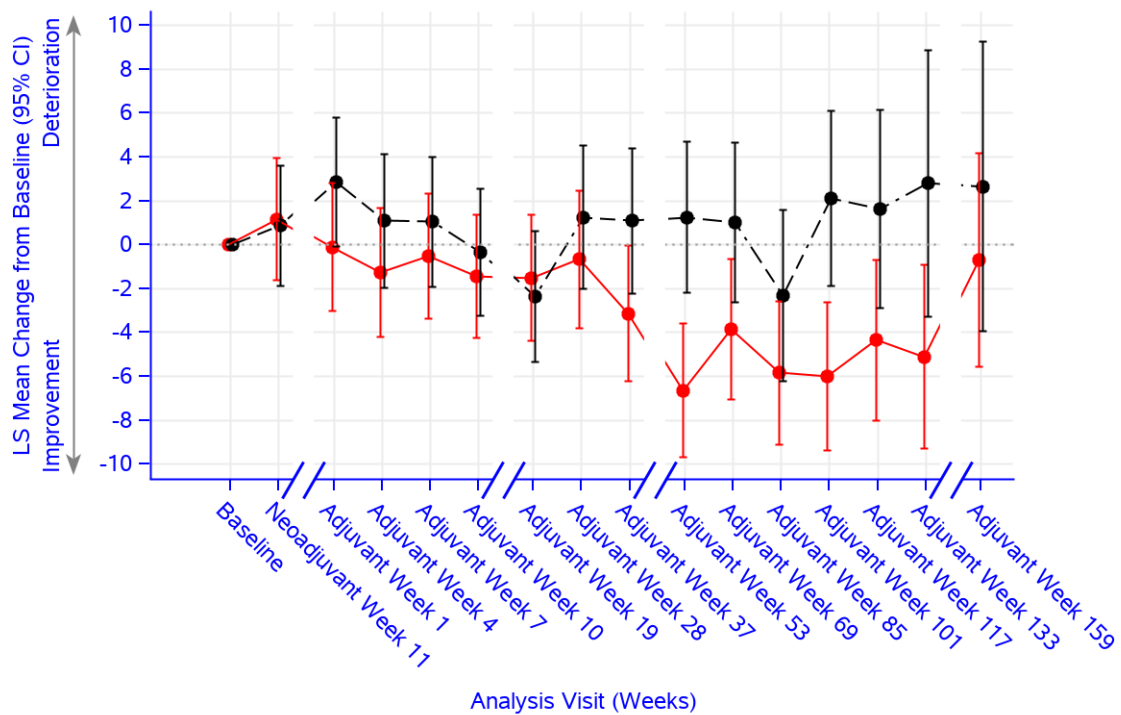
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant Week 1	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	388	342	300	269	260	266	235	215	226	191	170	151	120	108	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	391	350	299	246	239	244	214	199	196	145	125	95	80	65	37	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 13: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



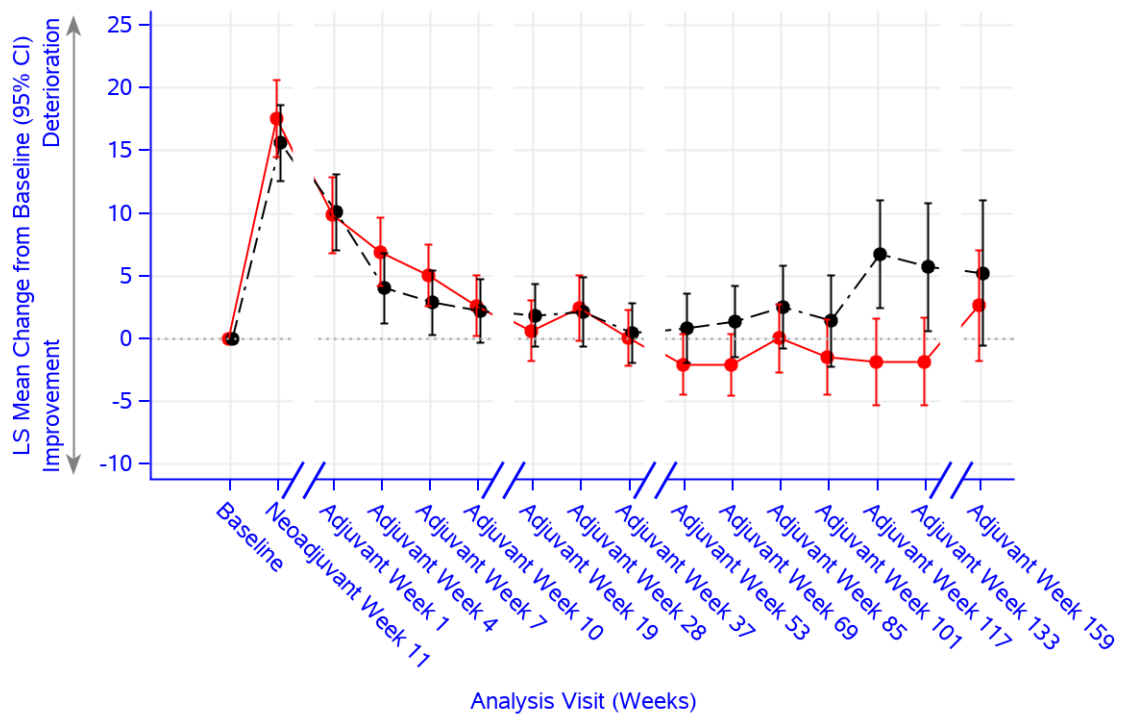
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant Week 11	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	388	342	300	269	260	266	235	215	226	191	170	151	120	108	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	391	350	299	246	239	244	214	199	196	145	125	95	80	65	37	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 14: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



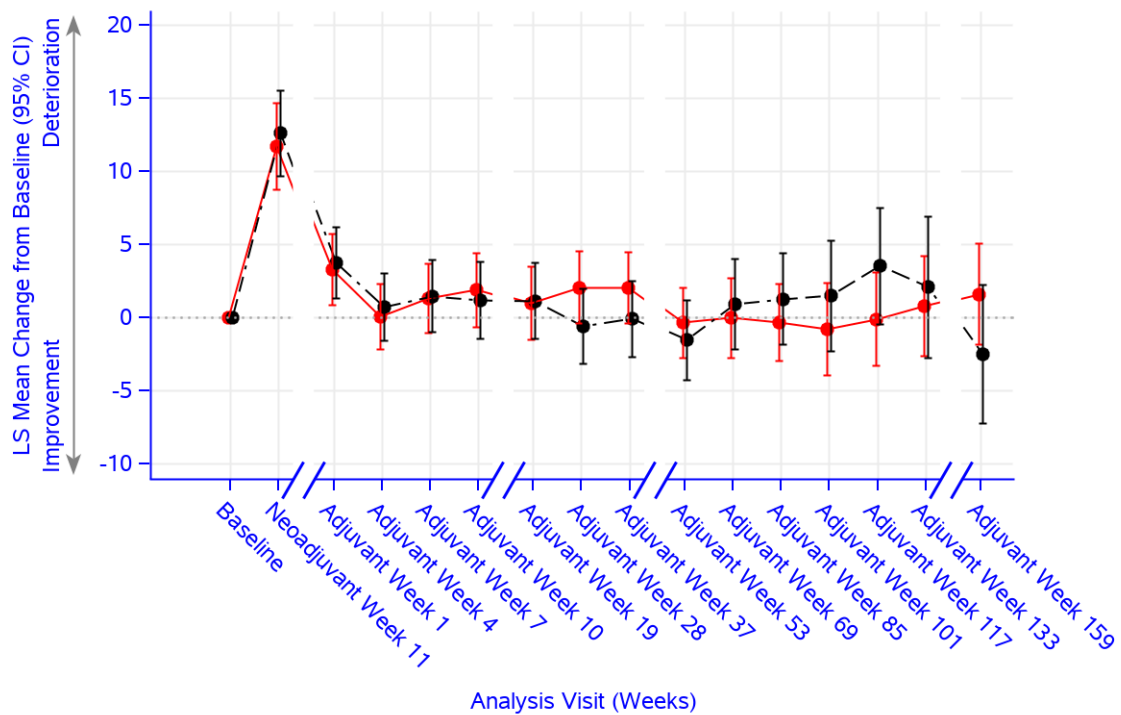
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant Week 11	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 15: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



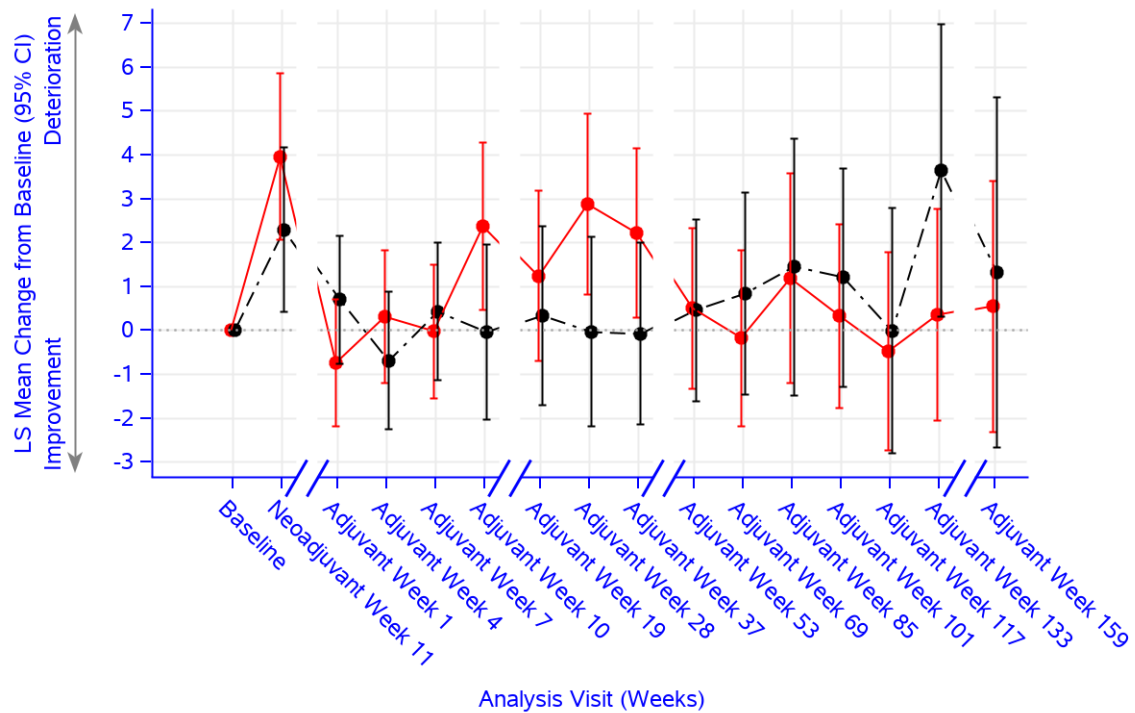
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant Week 11	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 16: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



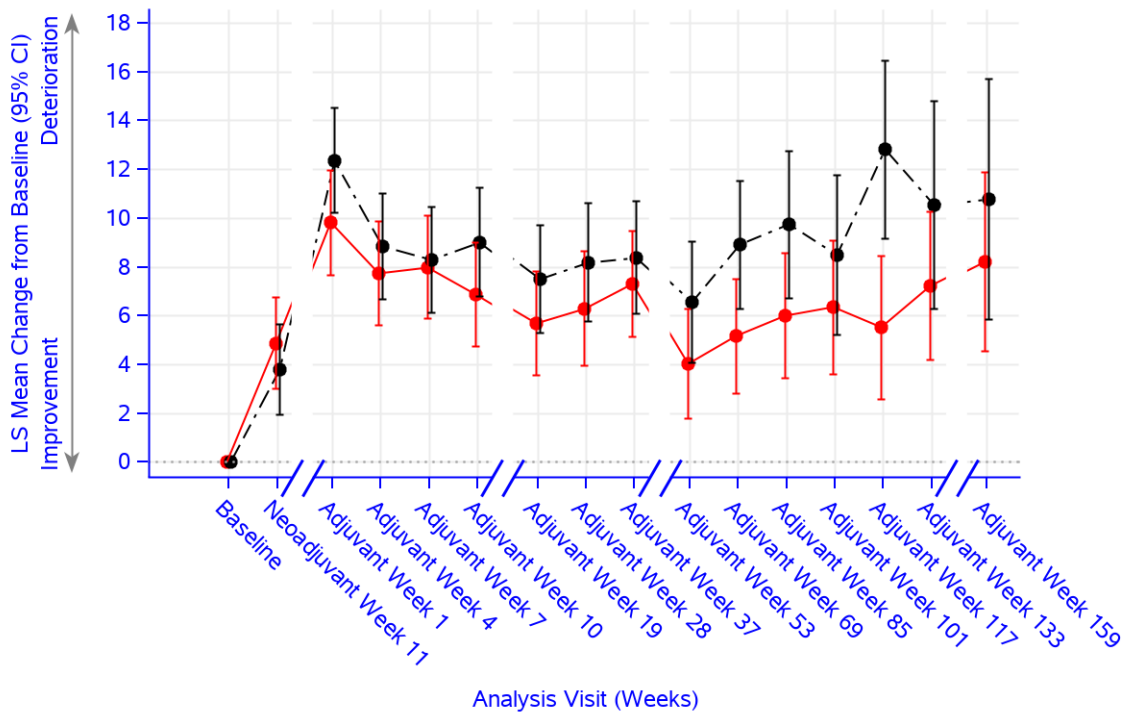
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 1	269	246
Adjuvant Week 4	260	239
Adjuvant Week 4	266	244
Adjuvant Week 7	235	214
Adjuvant Week 10	215	199
Adjuvant Week 10	226	196
Adjuvant Week 19	191	145
Adjuvant Week 28	170	125
Adjuvant Week 37	151	95
Adjuvant Week 53	120	80
Adjuvant Week 69	108	65
Adjuvant Week 85	84	37
Adjuvant Week 101	69	35
Adjuvant Week 117		
Adjuvant Week 133		
Adjuvant Week 159		

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Diarrhea

Abbildung 17: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



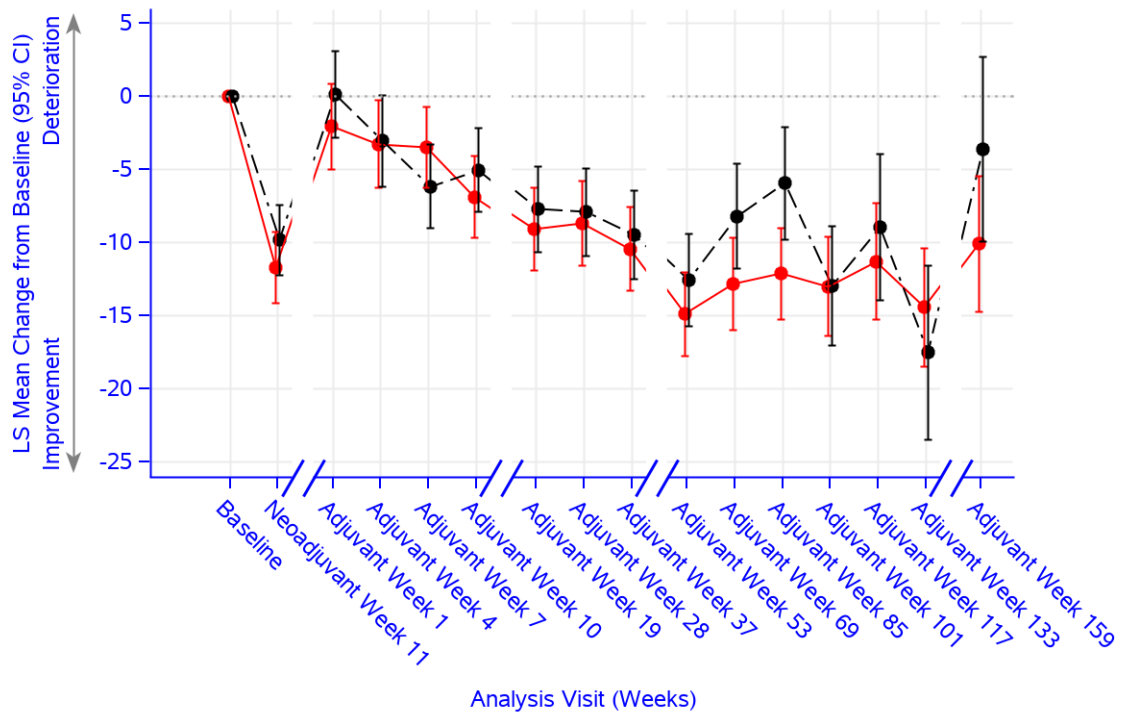
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 1	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoea

Abbildung 18: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



Number of participants

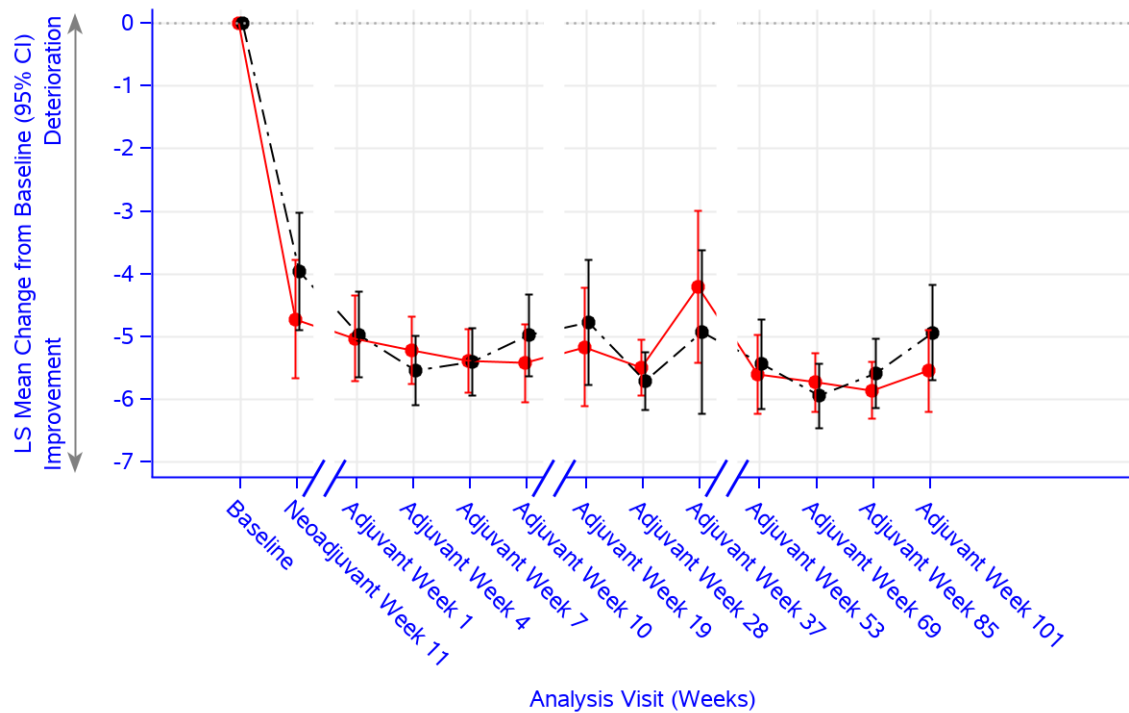
Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 11	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Coughing

Abbildung 19: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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





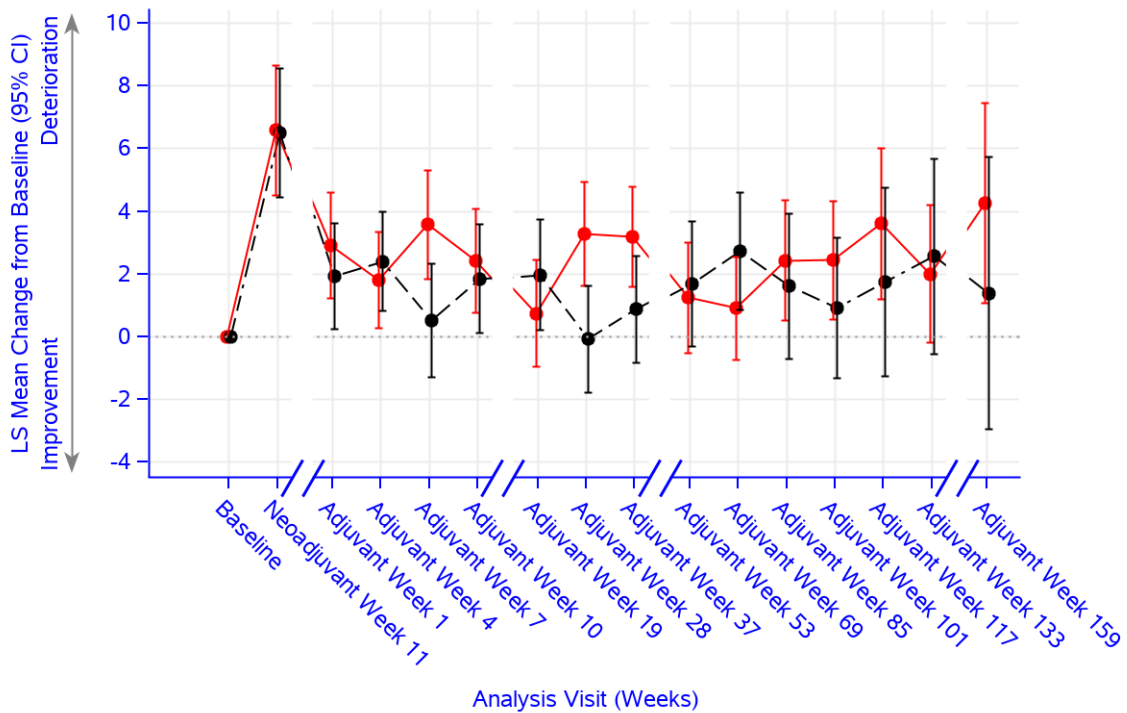
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 1	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Haemoptysis

Abbildung 20: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Hämoptoe des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



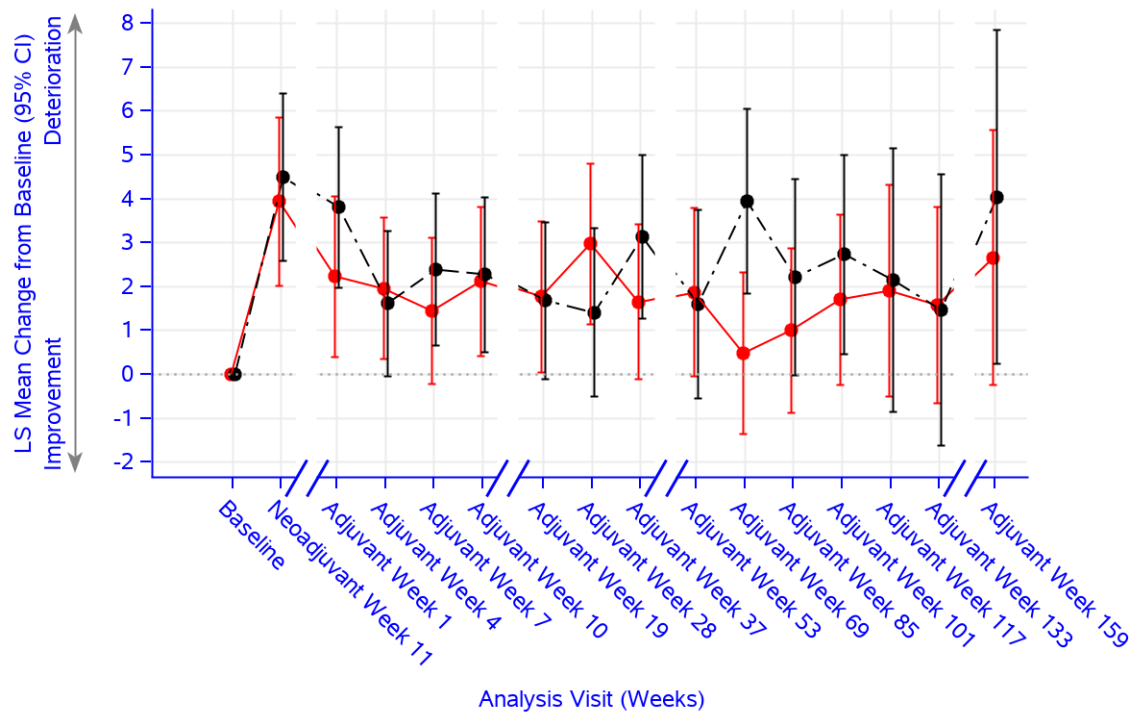
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 1	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Sore Mouth

Abbildung 21: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Mundschmerzen des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



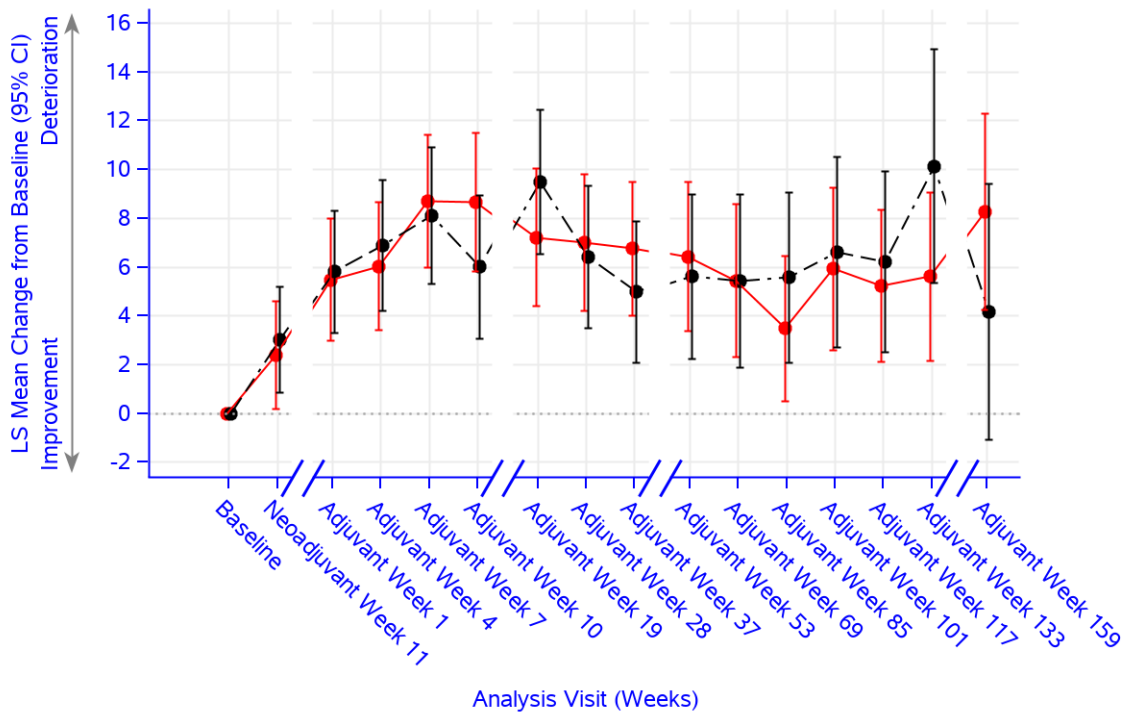
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Dysphagia

Abbildung 22: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



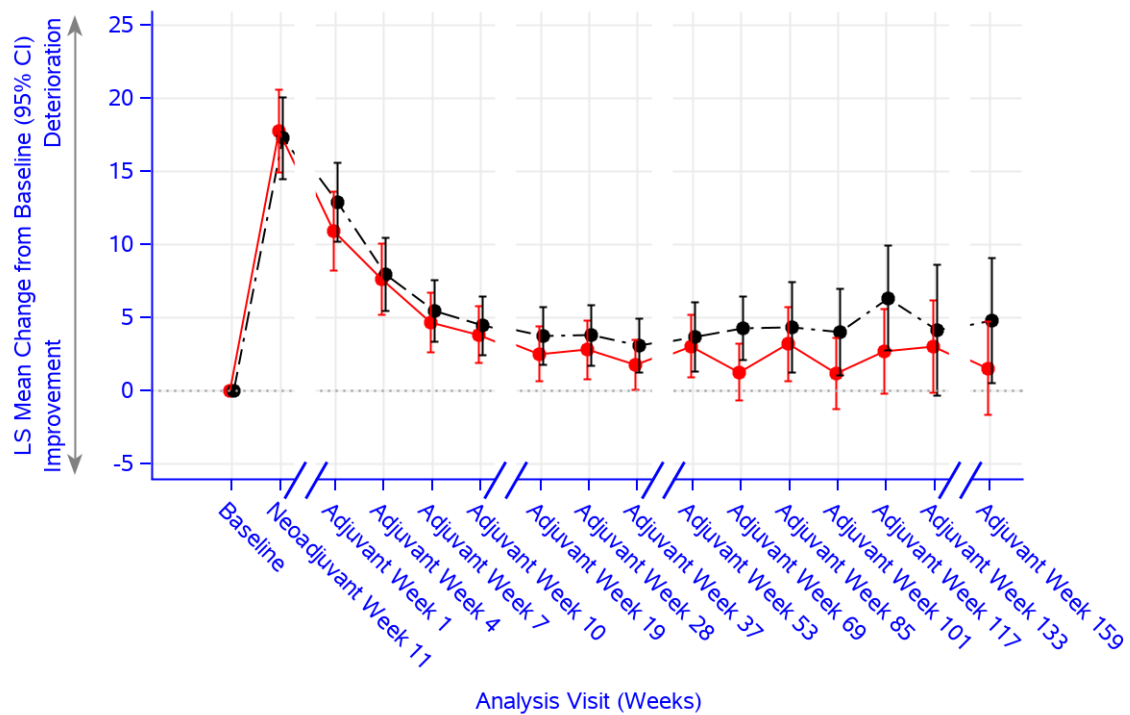
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 1	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Peripheral Neuropathy

Abbildung 23: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Periphere Neuropathie des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



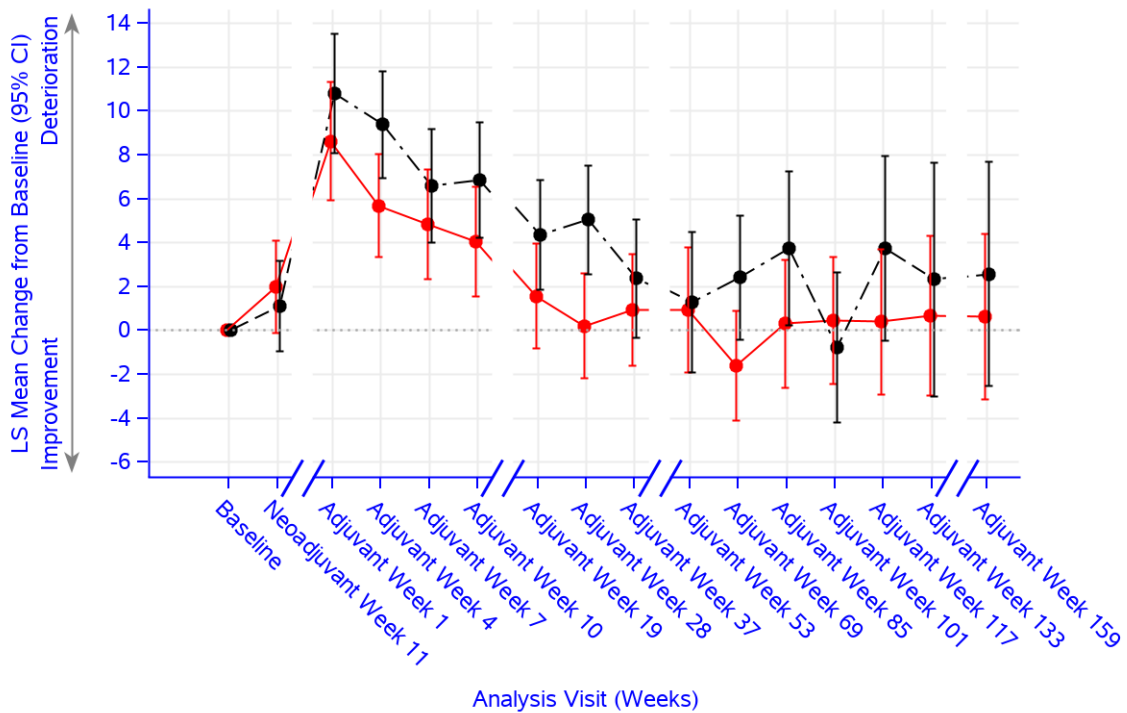
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	386	339	298	266	258	264	234	213	225	190	170	151	120	106	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	388	346	298	245	237	242	212	198	195	144	123	94	79	64	36	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Alopecia

Abbildung 24: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Alopecie des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



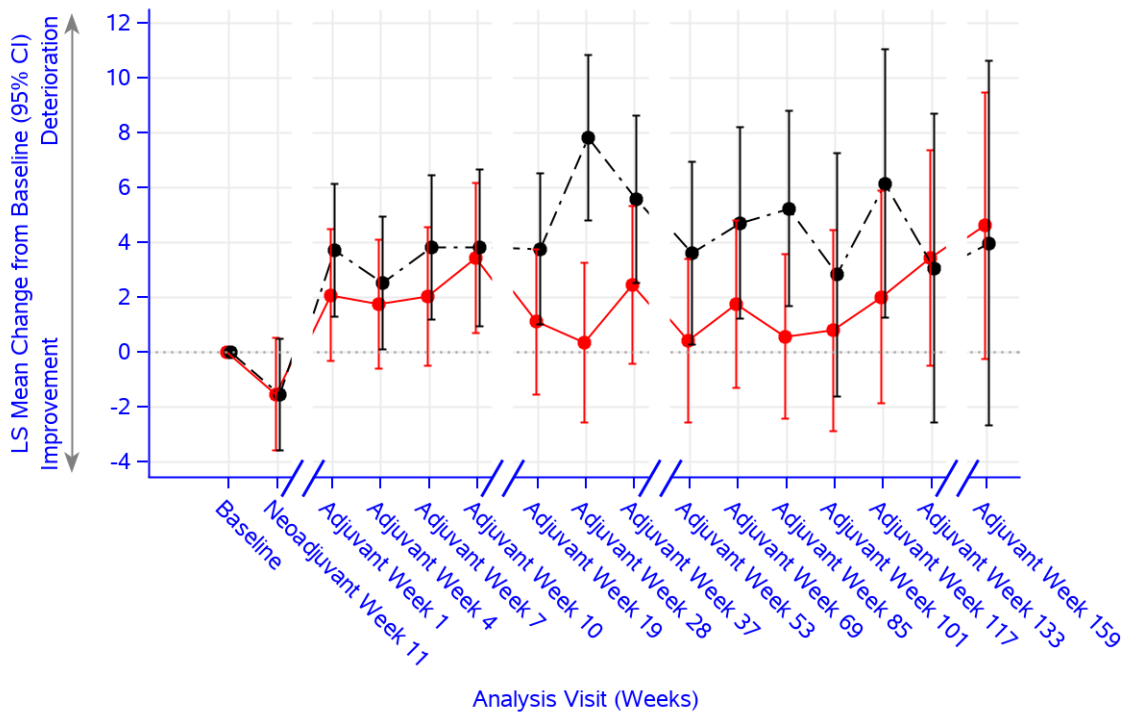
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant Week 1	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	386	339	298	266	258	264	234	213	225	190	170	151	120	106	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	388	346	298	245	237	242	212	198	195	144	123	94	79	64	36	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Pain in Chest

Abbildung 25: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Brust) des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



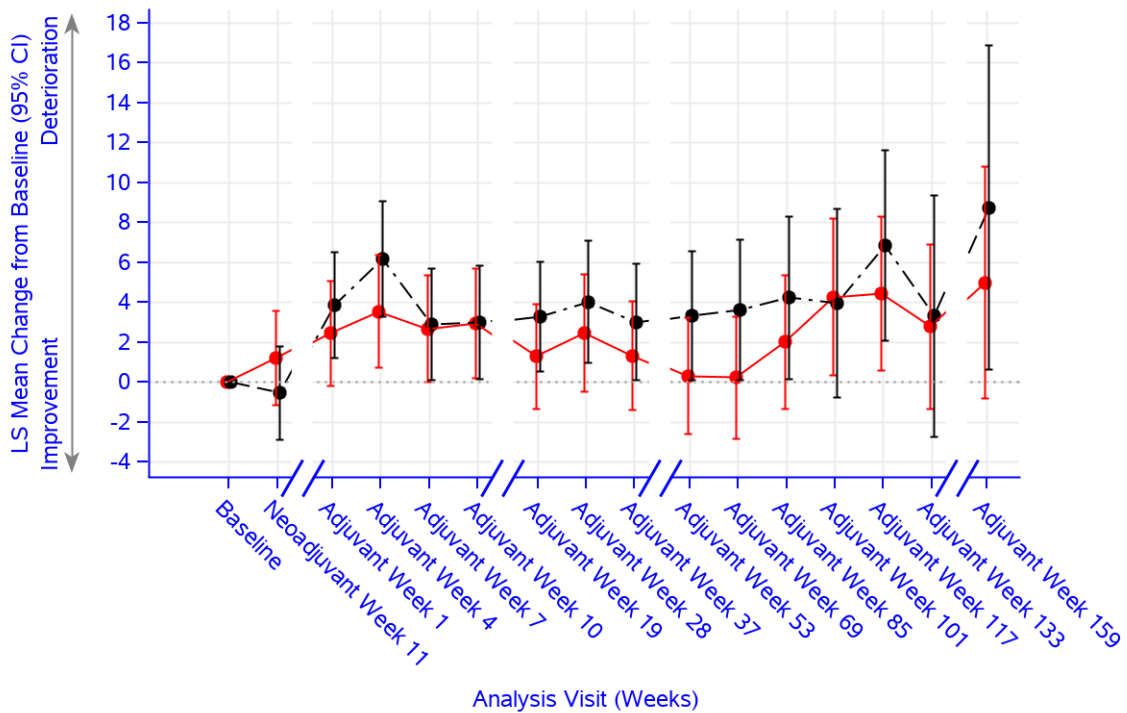
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 1	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Pain in Arm or Shoulder

Abbildung 26: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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



Number of participants

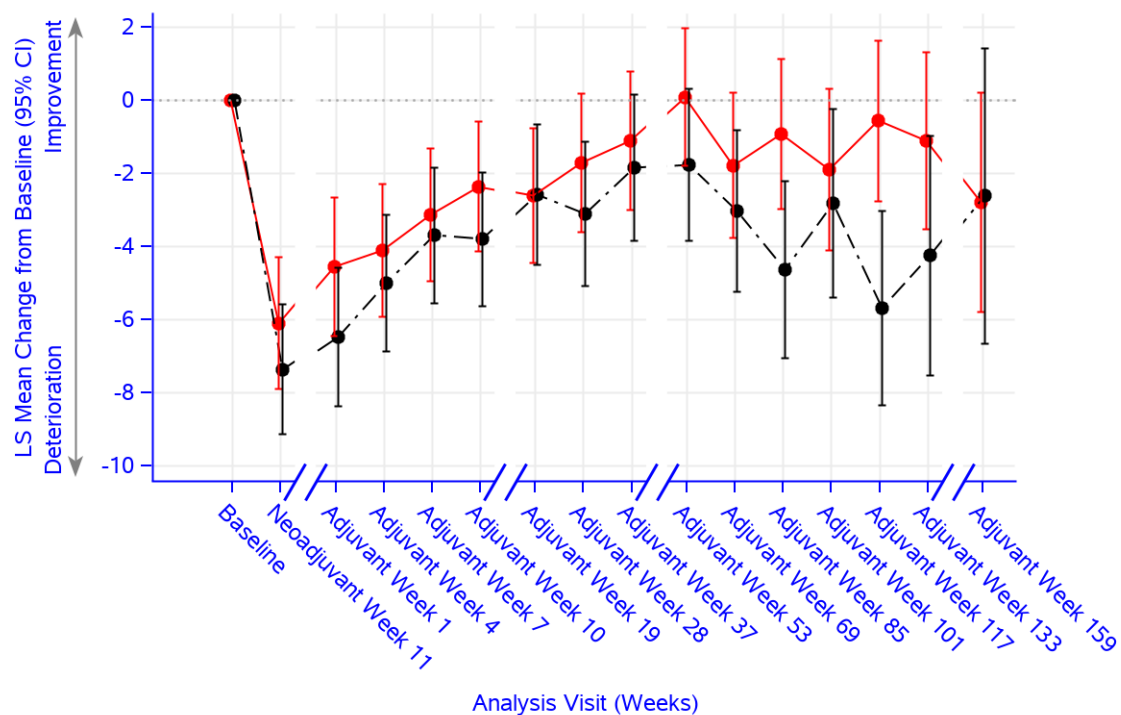
Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	386	388
Neoadjuvant Week 1	339	346
Adjuvant Week 1	298	298
Adjuvant Week 4	266	245
Adjuvant Week 7	258	237
Adjuvant Week 10	264	242
Adjuvant Week 19	234	212
Adjuvant Week 28	213	198
Adjuvant Week 37	225	195
Adjuvant Week 53	190	144
Adjuvant Week 69	170	123
Adjuvant Week 85	151	94
Adjuvant Week 101	120	79
Adjuvant Week 117	106	64
Adjuvant Week 133	84	36
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-LC13 Pain in Other Parts

Abbildung 27: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 der Studie KEYNOTE 671

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





Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	389	392
Neoadjuvant Week 11	343	351
Adjuvant Week 1	302	303
Adjuvant Week 4	270	246
Adjuvant Week 7	261	240
Adjuvant Week 10	267	244
Adjuvant Week 19	236	214
Adjuvant Week 28	216	199
Adjuvant Week 37	227	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	171	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EQ-5D VAS

Abbildung 28: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 671

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

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

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

### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktionsskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Funktionsskalen gehören: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (86) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, sodass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p><b>Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Anwendung von MMRM wird operationalisiert als mittlere Differenz zwischen dem Analysezeitpunkt und dem Wert zu Baseline (least square means). Hierbei entspricht ein positives Ergebnis einer Verbesserung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Anhand des MMRM wird ein Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen (<math>p &lt; 0,05</math>) werden zudem jeweils die SMWD inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt. Zusätzlich erfolgt auf Grundlage eines ANCOVA-Modells für Messwiederholungen eine grafische Darstellung der Populationseffekte getrennt nach Studienarmen im zeitlichen Verlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde gemäß Studienprotokoll zum ersten Tag von Zyklen 1 und 4 der neoadjuvanten Behandlungsphase, zum ersten Tag der Zyklen 1, 2, 3, 4, 7, 10 und 13 der adjuvanten Behandlungsphase, bei Therapieabbruch, im Rahmen des 30 Tage Follow-up nach Therapieabbruch sowie im Rahmen des Post-treatment Follow-up (alle 16 Wochen im zweiten und dritten Jahr, alle 6 Monate im vierten und fünften Jahr) erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

#### Anteil eingeschlossener Studienteilnehmer:innen

In der KEYNOTE 671 lagen die Rücklaufquoten des Fragebogens zu Baseline in beiden Studienarmen bei nahezu 100 %. Des Weiteren liegt kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in den Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens vor.

## Follow-up-Verluste

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm blieben die Rücklaufquoten in der neoadjuvanten Behandlungsphase auf hohem Niveau. Im Rahmen der adjuvanten Behandlungsphase sanken die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen gleichermaßen stärker ab. Fehlende Beobachtungen lassen sich zum größten Teil durch das Versterben der Patient:innen sowie Krankheitsprogression erklären.

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

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

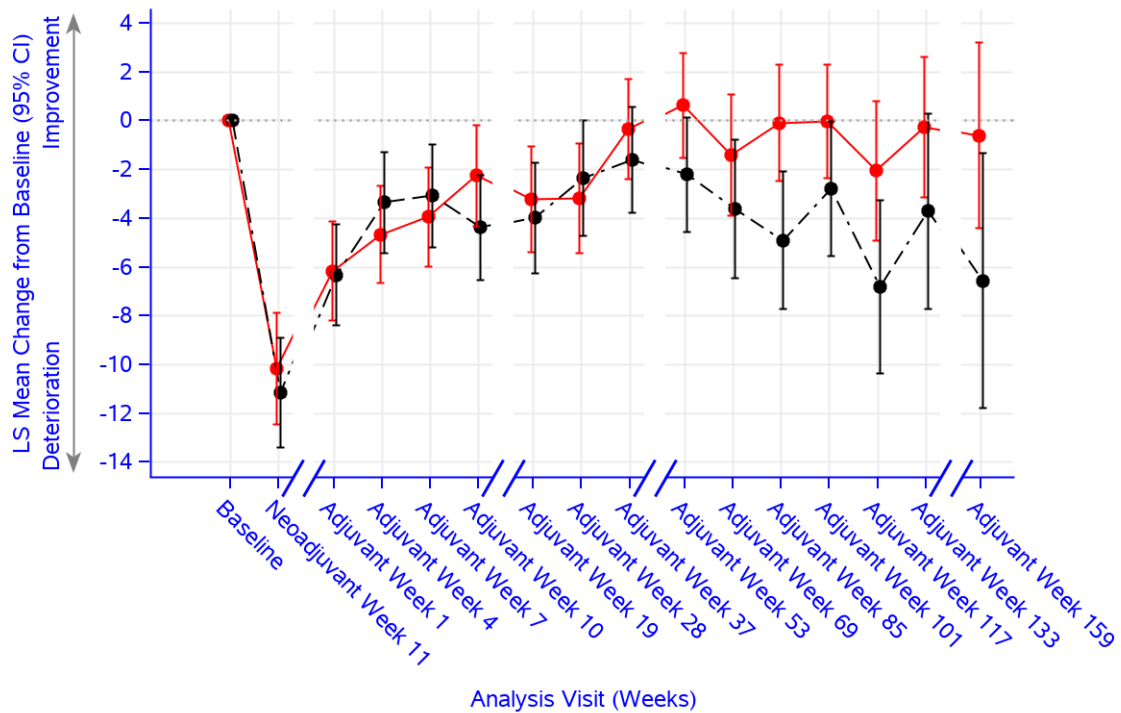
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Auswertung über den Studienverlauf (MMRM) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Globaler Gesundheitsstatus						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	73,9 (18,8)	-3,5 (0,7)	1,46	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	72,8 (19,9)	-5,0 (0,7)	[-0,38; 3,29]	-
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>						
Körperliche Funktion						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	88,1 (14,7)	-6,0 (0,7)	0,97	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	87,5 (15,7)	-6,9 (0,7)	[-0,84; 2,78]	-
Rollenfunktion						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	85,9 (21,8)	-5,8 (1,0)	2,14	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	86,2 (23,5)	-8,0 (1,0)	[-0,29; 4,58]	-

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
					Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]
Emotionale Funktion						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	81,9 (20,4)	1,6 (0,8)	1,11	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	82,5 (20,2)	0,4 (0,8)	[-0,89; 3,12]	-
Kognitive Funktion						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	90,1 (16,1)	-3,9 (0,7)	0,71	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	90,7 (15,7)	-4,6 (0,7)	[-1,11; 2,53]	-
Soziale Funktion						
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	395	371	86,8 (20,6)	-2,1 (0,9)	2,12	-
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	398	376	88,7 (19,6)	-4,2 (0,9)	[-0,04; 4,27]	-
<p>a: Datenschnitt: 10. Juli 2023</p> <p>b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen</p> <p>e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline, Stratifizierungsfaktoren (Tumorstadium [II vs. III], Histologie [Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien vs. Nicht-Ostasien]) als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

In der MMRM-Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigen sich im Globalen Gesundheitsstatus und in den Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-48).



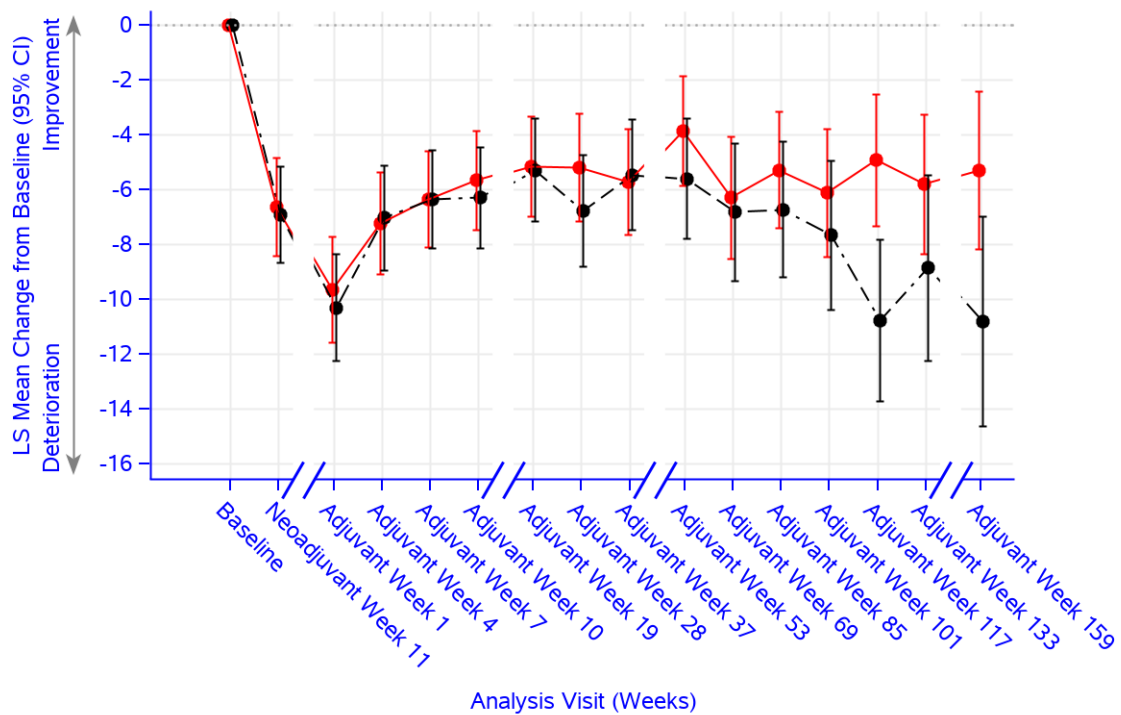
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant Week 1	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 29: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



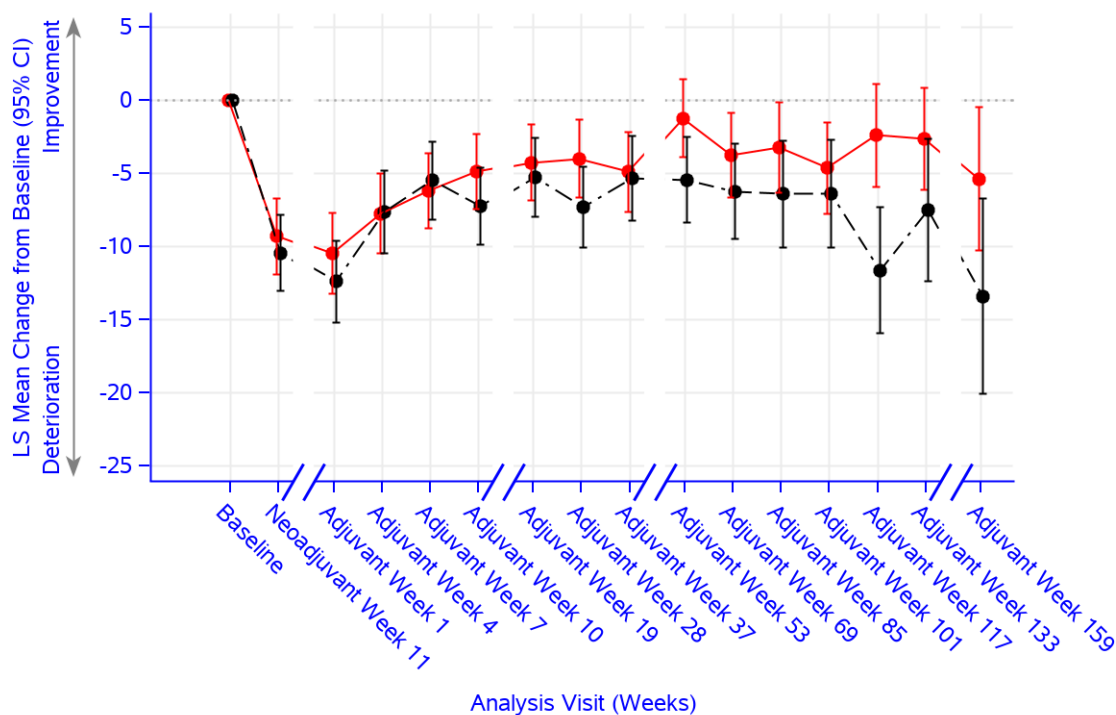
Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant Week 11	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 30: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



Number of participants

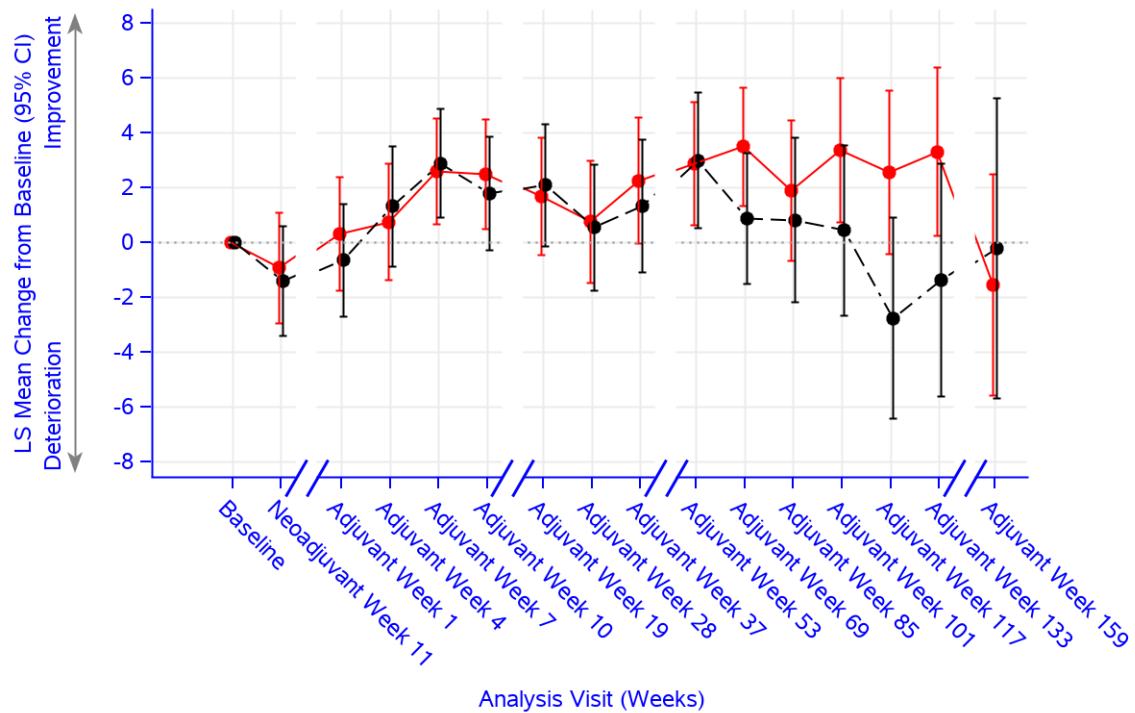
Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant Week 11	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 31: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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





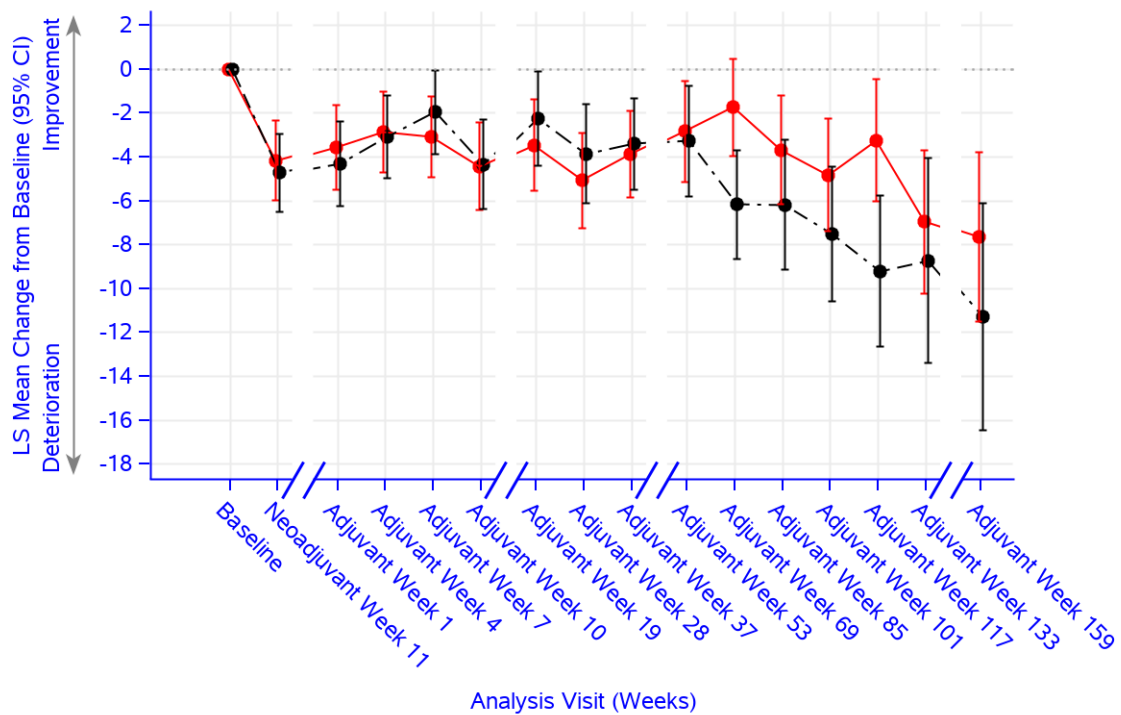
Number of participants

Group	Baseline	Neoadjuvant Week 1	Adjuvant Week 1	Adjuvant Week 4	Adjuvant Week 7	Adjuvant Week 10	Adjuvant Week 19	Adjuvant Week 28	Adjuvant Week 37	Adjuvant Week 53	Adjuvant Week 69	Adjuvant Week 85	Adjuvant Week 101	Adjuvant Week 117	Adjuvant Week 133	Adjuvant Week 159
Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	388	342	300	269	260	266	235	215	226	191	170	151	120	108	84	69
Placebo + Chemotherapy / Placebo	391	350	299	246	239	244	214	199	196	145	125	95	80	65	37	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

Abbildung 32: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



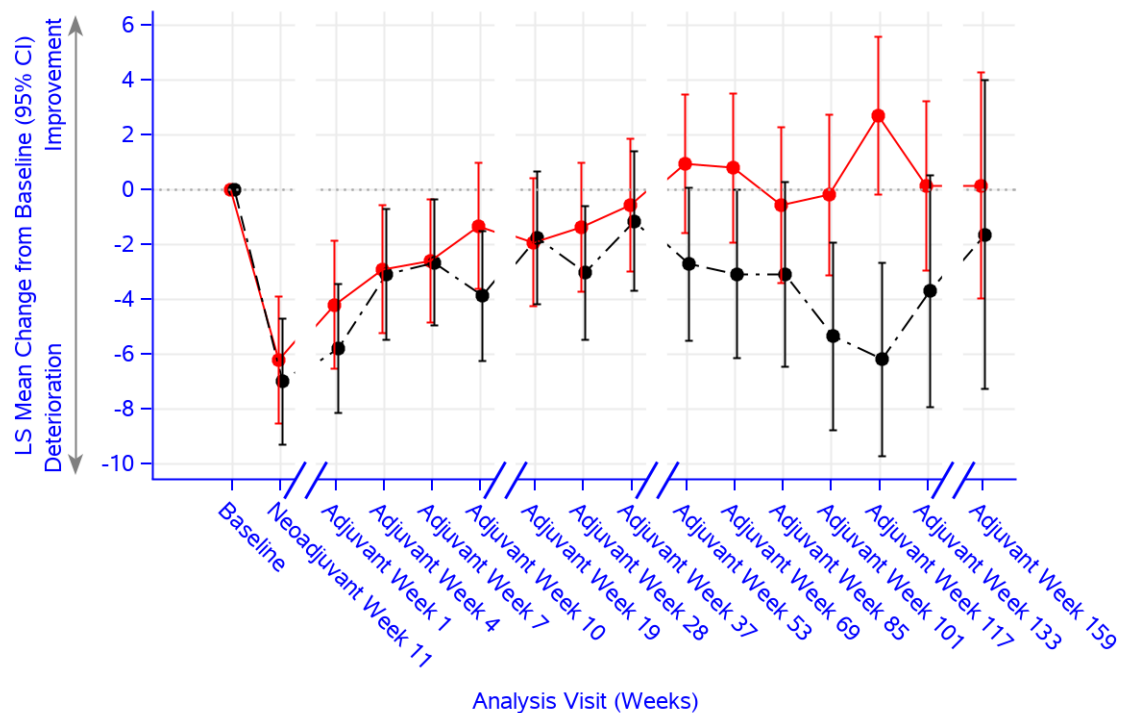
Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	388	342	300	269	260	266	235	215	226	191	170	151	120	108	84	69
- - - - Placebo + Chemotherapy / Placebo	391	350	299	246	239	244	214	199	196	145	125	95	80	65	37	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 33: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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



Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	Pembrolizumab + Chemotherapy / Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapy / Placebo
Baseline	388	391
Neoadjuvant Week 1	342	350
Adjuvant Week 1	300	299
Adjuvant Week 4	269	246
Adjuvant Week 7	260	239
Adjuvant Week 10	266	244
Adjuvant Week 19	235	214
Adjuvant Week 28	215	199
Adjuvant Week 37	226	196
Adjuvant Week 53	191	145
Adjuvant Week 69	170	125
Adjuvant Week 85	151	95
Adjuvant Week 101	120	80
Adjuvant Week 117	108	65
Adjuvant Week 133	84	37
Adjuvant Week 159	69	35

Study: KEYNOTE 671 (Database Cutoff Date: 10JUL2023)  
EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 34: Darstellung der Veränderung zu Studienbeginn über den Studienverlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 671

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

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

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

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5, Version 4.03)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> 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.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03).</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p>Patient:innen werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 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.
APaT: All-Participants-as-Treated; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</b>						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	394 (99,5)	394 (98,7)	1,01 [0,99; 1,02]	0,259
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	165 (41,7)	133 (33,3)	1,25 [1,04; 1,50]	0,015
Schwere unerwünschte Ereignisse <sup>f</sup>	257 (64,9)	213 (53,4)	1,22 [1,08; 1,37]	0,001
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	102 (25,8)	70 (17,5)	1,47 [1,12; 1,92]	0,005

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet  
e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet  
f: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,99; 1,02]; p = 0,259 (Tabelle 4-51)).

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,25 [1,04; 1,50];  $p = 0,015$ ) (Tabelle 4-51).

***Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)***

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,22 [1,08; 1,37];  $p = 0,001$ ) (Tabelle 4-51).

***Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,47 [1,12; 1,92];  $p = 0,005$ ) (Tabelle 4-51).

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

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

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

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5, Version 4.03) (SOC und PT)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-49 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>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.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel Methode; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse</p>	

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

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



Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 671</b>						
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)						
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; PT: Preferred Terms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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

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

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

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

### **Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (44,9)	175 (43,9)	1,02 [0,88; 1,20]	0,757	0,892
Anämie	169 (42,7)	166 (41,6)	1,03 [0,87; 1,21]	0,760	n.s.
Herzkrankungen	60 (15,2)	66 (16,5)	0,92 [0,66; 1,26]	0,592	0,845
Vorhofflimmern	14 (3,5)	21 (5,3)	0,67 [0,35; 1,30]	0,235	n.s.
Sinustachykardie	10 (2,5)	4 (1,0)	2,52 [0,80; 7,96]	0,103	n.s.
Tachykardie	14 (3,5)	9 (2,3)	1,57 [0,69; 3,58]	0,282	n.s.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	47 (11,9)	42 (10,5)	1,13 [0,76; 1,67]	0,549	0,844
Tinnitus	29 (7,3)	23 (5,8)	1,27 [0,75; 2,16]	0,374	n.s.
Vertigo	9 (2,3)	10 (2,5)	0,91 [0,37; 2,21]	0,829	n.s.
Endokrine Erkrankungen	64 (16,2)	15 (3,8)	4,30 [2,49; 7,41]	<0,001	<0,001
Hyperthyreose	20 (5,1)	8 (2,0)	2,52 [1,12; 5,65]	0,020	0,060
Hypothyreose	43 (10,9)	6 (1,5)	7,22 [3,11; 16,77]	<0,001	<0,001
Augenerkrankungen	41 (10,4)	44 (11,0)	0,94 [0,63; 1,40]	0,759	0,892
Trockenes Auge	12 (3,0)	10 (2,5)	1,21 [0,53; 2,77]	0,653	n.s.
Traenensekretion verstaerkt	9 (2,3)	10 (2,5)	0,91 [0,37; 2,21]	0,829	n.s.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	315 (79,5)	304 (76,2)	1,04 [0,97; 1,12]	0,255	0,625
Bauch aufgetrieben	10 (2,5)	6 (1,5)	1,68 [0,62; 4,58]	0,305	n.s.
Abdominalschmerz	22 (5,6)	18 (4,5)	1,23 [0,67; 2,26]	0,501	n.s.
Schmerzen Oberbauch	20 (5,1)	18 (4,5)	1,12 [0,60; 2,08]	0,722	n.s.
Verstopfung	155 (39,1)	146 (36,6)	1,07 [0,90; 1,28]	0,459	n.s.
Diarrhoe	79 (19,9)	75 (18,8)	1,06 [0,80; 1,41]	0,681	n.s.
Mundtrockenheit	15 (3,8)	8 (2,0)	1,89 [0,81; 4,41]	0,134	n.s.
Dyspepsie	24 (6,1)	22 (5,5)	1,10 [0,63; 1,93]	0,741	n.s.
Dysphagie	18 (4,5)	14 (3,5)	1,30 [0,65; 2,57]	0,457	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	18 (4,5)	14 (3,5)	1,30 [0,65; 2,57]	0,457	n.s.
Übelkeit	229 (57,8)	213 (53,4)	1,08 [0,96; 1,23]	0,208	n.s.
Oesophagitis	1 (0,3)	10 (2,5)	0,10 [0,01; 0,78]	0,007	n.s.
Stomatitis	41 (10,4)	37 (9,3)	1,12 [0,73; 1,70]	0,609	n.s.
Erbrechen	83 (21,0)	69 (17,3)	1,21 [0,91; 1,62]	0,189	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	249 (62,9)	236 (59,1)	1,06 [0,95; 1,19]	0,281	0,625
Asthenie	58 (14,6)	65 (16,3)	0,90 [0,65; 1,25]	0,522	n.s.
Brustkorbschmerz	47 (11,9)	33 (8,3)	1,44 [0,94; 2,19]	0,092	n.s.
Schüttelfrost	12 (3,0)	3 (0,8)	4,03 [1,15; 14,17]	0,018	n.s.
Erschöpfung	125 (31,6)	101 (25,3)	1,25 [1,00; 1,56]	0,051	n.s.
Unwohlsein	36 (9,1)	29 (7,3)	1,25 [0,78; 2,00]	0,349	n.s.

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) <sup>c</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (2,5)	9 (2,3)	1,12 [0,46; 2,73]	0,804	n.s.
Peripheres Ödem	40 (10,1)	24 (6,0)	1,68 [1,03; 2,73]	0,034	n.s.
Schmerzen	10 (2,5)	11 (2,8)	0,92 [0,39; 2,13]	0,839	n.s.
Fieber	50 (12,6)	32 (8,0)	1,57 [1,03; 2,40]	0,033	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (2,8)	11 (2,8)	1,01 [0,44; 2,30]	0,986	0,986
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	177 (44,7)	141 (35,3)	1,26 [1,06; 1,50]	0,007	0,047
Bronchitis	15 (3,8)	6 (1,5)	2,52 [0,99; 6,43]	0,045	n.s.
COVID-19	18 (4,5)	19 (4,8)	0,95 [0,51; 1,79]	0,885	n.s.
Konjunktivitis	10 (2,5)	8 (2,0)	1,26 [0,50; 3,16]	0,622	n.s.
Nasopharyngitis	16 (4,0)	14 (3,5)	1,15 [0,57; 2,33]	0,694	n.s.
Pneumonie	36 (9,1)	38 (9,5)	0,95 [0,62; 1,47]	0,834	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	23 (5,8)	13 (3,3)	1,78 [0,92; 3,47]	0,084	n.s.
Harnwegsinfekt	21 (5,3)	16 (4,0)	1,32 [0,70; 2,50]	0,387	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	146 (36,9)	129 (32,3)	1,14 [0,94; 1,38]	0,179	0,511
Schmerzen an der Inzisionsstelle	23 (5,8)	18 (4,5)	1,29 [0,71; 2,35]	0,409	n.s.
Schmerzen während eines Eingriffes	61 (15,4)	59 (14,8)	1,04 [0,75; 1,45]	0,808	n.s.
Wundkomplikation	18 (4,5)	18 (4,5)	1,01 [0,53; 1,91]	0,982	n.s.
Untersuchungen	279 (70,5)	269 (67,4)	1,05 [0,95; 1,15]	0,355	0,711
Alaninaminotransferase erhöht	59 (14,9)	41 (10,3)	1,45 [1,00; 2,11]	0,049	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	47 (11,9)	33 (8,3)	1,44 [0,94; 2,19]	0,092	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (3,3)	10 (2,5)	1,31 [0,58; 2,95]	0,514	n.s.
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	10 (2,5)	11 (2,8)	0,92 [0,39; 2,13]	0,839	n.s.
Kreatinin im Blut erhöht	69 (17,4)	60 (15,0)	1,16 [0,84; 1,59]	0,362	n.s.
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	9 (2,3)	10 (2,5)	0,91 [0,37; 2,21]	0,829	n.s.
Blutharnstoff erhöht	21 (5,3)	16 (4,0)	1,32 [0,70; 2,50]	0,387	n.s.
C-reaktives Protein erhöht	10 (2,5)	13 (3,3)	0,78 [0,34; 1,75]	0,538	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (3,3)	13 (3,3)	1,01 [0,47; 2,15]	0,984	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	24 (6,1)	26 (6,5)	0,93 [0,54; 1,59]	0,791	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	174 (43,9)	170 (42,6)	1,03 [0,88; 1,21]	0,705	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	76 (19,2)	77 (19,3)	0,99 [0,75; 1,32]	0,970	n.s.
Gewicht erniedrigt	32 (8,1)	24 (6,0)	1,34 [0,81; 2,24]	0,255	n.s.
Gewicht erhöht	12 (3,0)	12 (3,0)	1,01 [0,46; 2,22]	0,985	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	112 (28,3)	102 (25,6)	1,11 [0,88; 1,39]	0,388	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	212 (53,5)	211 (52,9)	1,01 [0,89; 1,15]	0,854	0,920
Appetit vermindert	115 (29,0)	102 (25,6)	1,14 [0,90; 1,43]	0,272	n.s.
Dehydratation	10 (2,5)	5 (1,3)	2,02 [0,70; 5,84]	0,188	n.s.
Hyperglykaemie	29 (7,3)	42 (10,5)	0,70 [0,44; 1,09]	0,114	n.s.
Hyperkaliaemie	32 (8,1)	20 (5,0)	1,61 [0,94; 2,77]	0,080	n.s.
Hyperurikaemie	10 (2,5)	10 (2,5)	1,01 [0,42; 2,39]	0,986	n.s.
Hypalbuminaemie	19 (4,8)	23 (5,8)	0,83 [0,46; 1,50]	0,543	n.s.
Hypokalzaemie	17 (4,3)	15 (3,8)	1,14 [0,58; 2,25]	0,702	n.s.
Hypochloraemie	11 (2,8)	10 (2,5)	1,11 [0,48; 2,58]	0,811	n.s.
Hypokaliämie	31 (7,8)	40 (10,0)	0,78 [0,50; 1,22]	0,278	n.s.
Hypomagnesiaemie	49 (12,4)	41 (10,3)	1,20 [0,81; 1,78]	0,351	n.s.
Hyponatriaemie	41 (10,4)	36 (9,0)	1,15 [0,75; 1,76]	0,526	n.s.
Hypophosphataemie	14 (3,5)	17 (4,3)	0,83 [0,41; 1,66]	0,598	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	115 (29,0)	105 (26,3)	1,10 [0,88; 1,38]	0,391	0,711
Arthralgie	35 (8,8)	35 (8,8)	1,01 [0,64; 1,58]	0,974	n.s.
Rueckenschmerzen	36 (9,1)	24 (6,0)	1,51 [0,92; 2,49]	0,101	n.s.
Muskelspasmen	11 (2,8)	8 (2,0)	1,39 [0,56; 3,41]	0,476	n.s.
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	10 (2,5)	12 (3,0)	0,84 [0,37; 1,92]	0,679	n.s.
Myalgie	16 (4,0)	11 (2,8)	1,47 [0,69; 3,12]	0,318	n.s.

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>c</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Schmerz in einer Extremität	20 (5,1)	10 (2,5)	2,02 [0,96; 4,25]	0,060	n.s.
Erkrankungen des Nervensystems	159 (40,2)	158 (39,6)	1,01 [0,85; 1,20]	0,874	0,920
Schwindel	51 (12,9)	45 (11,3)	1,14 [0,78; 1,66]	0,489	n.s.
Dysgeusie	31 (7,8)	36 (9,0)	0,87 [0,55; 1,37]	0,545	n.s.
Kopfschmerzen	43 (10,9)	42 (10,5)	1,03 [0,69; 1,54]	0,880	n.s.
Hypoaesthesie	12 (3,0)	7 (1,8)	1,73 [0,69; 4,34]	0,239	n.s.
Periphere Neuropathie	14 (3,5)	16 (4,0)	0,88 [0,44; 1,78]	0,726	n.s.
Paraesthesie	19 (4,8)	12 (3,0)	1,60 [0,78; 3,24]	0,193	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	10 (2,5)	10 (2,5)	1,01 [0,42; 2,39]	0,986	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	77 (19,4)	52 (13,0)	1,49 [1,08; 2,06]	0,014	0,071
Angst	15 (3,8)	8 (2,0)	1,89 [0,81; 4,41]	0,134	0,201
Depression	11 (2,8)	8 (2,0)	1,39 [0,56; 3,41]	0,476	0,622
Schlaflosigkeit	51 (12,9)	26 (6,5)	1,98 [1,26; 3,10]	0,002	0,010
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	76 (19,2)	62 (15,5)	1,24 [0,91; 1,68]	0,174	0,511
Akute Nierenverletzung	12 (3,0)	12 (3,0)	1,01 [0,46; 2,22]	0,985	n.s.
Proteinurie	11 (2,8)	3 (0,8)	3,69 [1,04; 13,14]	0,030	n.s.
Nierenversagen	11 (2,8)	14 (3,5)	0,79 [0,36; 1,72]	0,555	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (4,0)	12 (3,0)	1,34 [0,64; 2,80]	0,430	0,716
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	238 (60,1)	208 (52,1)	1,15 [1,02; 1,30]	0,024	0,095
Husten	74 (18,7)	60 (15,0)	1,24 [0,91; 1,70]	0,170	n.s.
Dysphonie	6 (1,5)	11 (2,8)	0,55 [0,21; 1,47]	0,227	n.s.
Dyspnoe	73 (18,4)	52 (13,0)	1,41 [1,02; 1,96]	0,037	n.s.
Belastungsdyspnoe	11 (2,8)	10 (2,5)	1,11 [0,48; 2,58]	0,811	n.s.
Nasenbluten	14 (3,5)	15 (3,8)	0,94 [0,46; 1,92]	0,866	n.s.
Hämoptye	10 (2,5)	9 (2,3)	1,12 [0,46; 2,73]	0,804	n.s.
Schluckauf	27 (6,8)	36 (9,0)	0,76 [0,47; 1,22]	0,250	n.s.
Schmerzen im Oropharynx	17 (4,3)	13 (3,3)	1,32 [0,65; 2,68]	0,444	n.s.
Pleuraerguss	22 (5,6)	24 (6,0)	0,92 [0,53; 1,62]	0,782	n.s.
Pneumonitis	16 (4,0)	4 (1,0)	4,03 [1,36; 11,95]	0,006	n.s.
Pneumothorax	29 (7,3)	30 (7,5)	0,97 [0,60; 1,59]	0,916	n.s.
Husten mit Auswurf	22 (5,6)	26 (6,5)	0,85 [0,49; 1,48]	0,570	n.s.
Lungenembolie	18 (4,5)	14 (3,5)	1,30 [0,65; 2,57]	0,457	n.s.
Rhinorrhoe	11 (2,8)	5 (1,3)	2,22 [0,78; 6,32]	0,126	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	188 (47,5)	142 (35,6)	1,33 [1,13; 1,58]	0,001	0,007
Alopezie	45 (11,4)	41 (10,3)	1,11 [0,74; 1,65]	0,622	0,622
Dermatitis akneiform	12 (3,0)	4 (1,0)	3,02 [0,98; 9,29]	0,042	0,084
Trockene Haut	18 (4,5)	15 (3,8)	1,21 [0,62; 2,37]	0,579	0,622
Juckreiz	53 (13,4)	35 (8,8)	1,53 [1,02; 2,28]	0,038	0,084
Ausschlag	69 (17,4)	34 (8,5)	2,04 [1,39; 3,01]	<0,001	0,001
Ausschlag makulo-papuloes	14 (3,5)	11 (2,8)	1,28 [0,59; 2,79]	0,530	0,622
Subkutanes Emphysem	8 (2,0)	17 (4,3)	0,47 [0,21; 1,09]	0,070	0,121
Gefäßerkrankungen	79 (19,9)	85 (21,3)	0,94 [0,71; 1,23]	0,637	0,850
Hypertonie	35 (8,8)	39 (9,8)	0,90 [0,59; 1,40]	0,650	n.s.
Hypotonie	20 (5,1)	15 (3,8)	1,34 [0,70; 2,59]	0,375	n.s.

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
e: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
<p>Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet</p> <p>f: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet</p> <p>g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren</p> <p>FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert <math>\geq 0,05</math>); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>					

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 4,30 [2,49; 7,41];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Hyperthyreose (RR [95 %-KI]: 2,52 [1,12; 5,65];  $p = 0,020$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,060$ )
- Hypothyreose (RR [95 %-KI]: 7,22 [3,11; 16,77];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} < 0,001$ )

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,04 [0,97; 1,12];  $p = 0,255$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,625$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-54):

- Ösophagitis (RR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 0,78];  $p = 0,007$ ;  $p_{\text{adj}} =$  nicht signifikant [n. s.]

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,06 [0,95; 1,19];  $p = 0,281$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,625$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Schüttelfrost (RR [95 %-KI]: 4,03 [1,15; 14,17];  $p = 0,018$ ;  $p_{\text{adj}} =$  n. s.)
- Peripheres Ödem (RR [95 %-KI]: 1,68 [1,03; 2,73];  $p = 0,034$ ;  $p_{\text{adj}} =$  n. s.)
- Fieber (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,03; 2,40];  $p = 0,033$ ;  $p_{\text{adj}} =$  n. s.)

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,26 [1,06; 1,50];  $p = 0,007$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,047$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-54):

- Bronchitis (RR [95 %-KI]: 2,52 [0,99; 6,43];  $p = 0,045$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ )

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,95; 1,15];  $p = 0,355$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,711$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-54):

- Alaninaminotransferase erhöht (RR [95 %-KI]: 1,45 [1,00; 2,11];  $p = 0,049$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ )

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Psychiatrische Erkrankungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,49 [1,08; 2,06];  $p < 0,014$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,071$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-54):

- Schlaflosigkeit (RR [95 %-KI]: 1,98 [1,26; 3,10];  $p = 0,002$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,010$ .)

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zwischen den Studienarmen kein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,24 [0,91; 1,68];  $p = 0,174$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,511$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgendem PT (Tabelle 4-54):

- Proteinurie (RR [95 %-KI]: 3,69 [1,04; 13,14];  $p = 0,030$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ )

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,15 [1,02; 1,30];  $p = 0,024$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,095$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Dyspnoe (RR [95 %-KI]: 1,41 [1,02; 1,96];  $p = 0,037$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ )
- Pneumonitis (RR [95 %-KI]: 4,03 [1,36; 11,95];  $p = 0,006$ ;  $p_{\text{adj}} = \text{n. s.}$ )

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,33 [1,13; 1,58];  $p = 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,007$ ). Innerhalb der SOC zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-54):

- Dermatitis akneiform (RR [95 %-KI]: 3,02 [0,98; 9,29];  $p = 0,042$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,084$ )
- Juckreiz (RR [95 %-KI]: 1,53 [1,02; 2,28];  $p = 0,038$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,084$ )
- Ausschlag (RR [95 %-KI]: 2,04 [1,39; 3,01];  $p < 0,001$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,001$ )

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,8)	4 (1,0)	2,77 [0,89; 8,63]	0,066	0,242
Herzerkrankungen	16 (4,0)	17 (4,3)	0,95 [0,49; 1,85]	0,876	0,964
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (4,5)	13 (3,3)	1,40 [0,69; 2,81]	0,349	0,767
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (5,1)	8 (2,0)	2,52 [1,12; 5,65]	0,020	0,219
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (12,4)	37 (9,3)	1,33 [0,89; 2,00]	0,160	0,439
Pneumonie	21 (5,3)	19 (4,8)	1,11 [0,61; 2,04]	0,727	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (2,8)	9 (2,3)	1,23 [0,52; 2,94]	0,639	0,811
Untersuchungen	17 (4,3)	13 (3,3)	1,32 [0,65; 2,68]	0,444	0,811
Thrombozytenzahl vermindert	3 (0,8)	10 (2,5)	0,30 [0,08; 1,09]	0,052	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2,5)	3 (0,8)	3,36 [0,93; 12,11]	0,049	0,242
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,8)	11 (2,8)	1,01 [0,44; 2,30]	0,986	0,986
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (2,3)	11 (2,8)	0,82 [0,35; 1,97]	0,663	0,811
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (11,4)	41 (10,3)	1,11 [0,74; 1,65]	0,622	0,811

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
e: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem/keiner Patient:innen mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztafel, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet  
f: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet  
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,52 [1,12; 5,65];  $p = 0,020$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,219$ ) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-55). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,36 [0,93; 12,11];  $p = 0,049$ ;  $p_{\text{adj}} = 0,242$ ) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-55). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.



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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>f</sup>	Adjustierter p-Wert <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	47 (11,9)	31 (7,8)	1,53 [0,99; 2,35]	0,052	0,250
Anämie	39 (9,8)	28 (7,0)	1,40 [0,88; 2,23]	0,151	n.s.
Herzkrankungen	16 (4,0)	16 (4,0)	1,01 [0,51; 1,99]	0,983	0,983
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (7,1)	19 (4,8)	1,48 [0,84; 2,61]	0,168	0,436
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (7,3)	15 (3,8)	1,95 [1,06; 3,58]	0,028	0,250
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44 (11,1)	40 (10,0)	1,11 [0,74; 1,66]	0,619	0,735
Pneumonie	19 (4,8)	17 (4,3)	1,13 [0,59; 2,13]	0,716	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (4,3)	12 (3,0)	1,43 [0,69; 2,95]	0,334	0,620
Untersuchungen	116 (29,3)	101 (25,3)	1,16 [0,92; 1,45]	0,208	0,451
Neutrophilenzahl erniedrigt	86 (21,7)	79 (19,8)	1,10 [0,84; 1,44]	0,505	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	21 (5,3)	24 (6,0)	0,88 [0,50; 1,56]	0,664	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	23 (5,8)	22 (5,5)	1,05 [0,60; 1,86]	0,858	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	43 (10,9)	28 (7,0)	1,55 [0,98; 2,44]	0,058	0,250
Hyponatriämie	7 (1,8)	10 (2,5)	0,71 [0,27; 1,83]	0,472	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (3,0)	5 (1,3)	2,42 [0,86; 6,80]	0,083	0,271
Erkrankungen des Nervensystems	16 (4,0)	13 (3,3)	1,24 [0,60; 2,54]	0,557	0,735
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (2,5)	8 (2,0)	1,26 [0,50; 3,16]	0,622	0,735
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	47 (11,9)	41 (10,3)	1,16 [0,78; 1,71]	0,474	0,735
Lungenembolie	14 (3,5)	9 (2,3)	1,57 [0,69; 3,58]	0,282	n.s.
Gefäßerkrankungen	24 (6,1)	22 (5,5)	1,10 [0,63; 1,93]	0,741	0,803
Hypertonie	16 (4,0)	12 (3,0)	1,34 [0,64; 2,80]	0,430	n.s.

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten  
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
e: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztafel, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet  
f: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet  
g: Adjustierter p-Wert für Unerwünschte Ereignisse auf SOC-Ebene anhand der FDR Methodik, bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik. Nicht Signifikant (n.s.) wird für PT berichtet, wenn die übergeordnete SOC das Kriterium für den p-Wert im ersten Schritt der dFDR Methode nicht erfüllt. Der adjustierte p-Wert kann Hinweise auf falsch-positive (signifikante) Ergebnisse des nominalen p-Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert  $\geq 0,05$ ); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen ein signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 1,95 [1,06; 3,58]; p = 0,028; p<sub>adj</sub> = 0,250) zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (Tabelle 4-56). Innerhalb der SOC zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den darin eingeschlossenen PT.

**Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> = 399)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>		
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)
Pure red cell aplasia	1 (0,3)	0 (0,0)
Eosinophilie	1 (0,3)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	1 (0,3)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	5 (1,3)	7 (1,8)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,3)	2 (0,5)
Akutes Koronarsyndrom	0 (0,0)	1 (0,3)
Arrhythmie	0 (0,0)	1 (0,3)
Vorhofflimmern	1 (0,3)	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,3)	0 (0,0)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	1 (0,3)
Myokarditis	1 (0,3)	0 (0,0)
Palpitationen	0 (0,0)	1 (0,3)
Sinustachykardie	1 (0,3)	0 (0,0)
Tachykardie supraventrikulär	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,3)	2 (0,5)
Hypakusis	0 (0,0)	2 (0,5)
Taubheit	1 (0,3)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	3 (0,8)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyperthyreose	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypophysitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Traumensekretion verstärkt	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (2,5)	9 (2,3)
Übelkeit	3 (0,8)	8 (2,0)
Diarrhoe	4 (1,0)	1 (0,3)
Aphthöse Ulzeration	1 (0,3)	1 (0,3)
Kolitis	2 (0,5)	0 (0,0)
Divertikel	1 (0,3)	0 (0,0)
Oesophagitis	0 (0,0)	1 (0,3)
Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (0,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (1,8)	6 (1,5)
Todesfall	2 (0,5)	1 (0,3)
Erschöpfung	1 (0,3)	2 (0,5)
Unwohlsein	1 (0,3)	2 (0,5)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,3)
Gesichtsoedem	1 (0,3)	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,3)	0 (0,0)
Generalisiertes Oedem	1 (0,3)	0 (0,0)
Plötzlicher Herztod	1 (0,3)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,0)	1 (0,3)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,3)	1 (0,3)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	2 (0,5)	0 (0,0)
Hepatitis	1 (0,3)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> = 399)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,5)	12 (3,0)
Pneumonie	4 (1,0)	5 (1,3)
Septischer Schock	1 (0,3)	1 (0,3)
COVID-19	2 (0,5)	0 (0,0)
COVID-19-Lungenentzündung	1 (0,3)	0 (0,0)
Extrapulmonale Tuberkulose	0 (0,0)	1 (0,3)
Hepatitis A	0 (0,0)	1 (0,3)
Hepatitis C	0 (0,0)	1 (0,3)
Infektiöser Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,3)
Pneumonie durch Bakterien	1 (0,3)	0 (0,0)
Pulmonale Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0,0)
Sepsis durch Staphylokokken	0 (0,0)	1 (0,3)
Subkutaner Abszess	0 (0,0)	1 (0,3)
Systemische Infektion	0 (0,0)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,5)	0 (0,0)
Anastomosenfistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Arterienverletzung	1 (0,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	18 (4,5)	20 (5,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	6 (1,5)	7 (1,8)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (1,0)	6 (1,5)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (1,3)	1 (0,3)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,8)	1 (0,3)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0,0)	3 (0,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (0,5)	1 (0,3)
Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1 (0,3)	1 (0,3)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	2 (0,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Blutharnstoff erhöht	0 (0,0)	1 (0,3)
Lipase erhöht	1 (0,3)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (1,5)	1 (0,3)
Appetit vermindert	3 (0,8)	0 (0,0)
Dehydratation	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypercreatininaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Hyperglykaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Hyponatriaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (1,3)	0 (0,0)
Arthritis	2 (0,5)	0 (0,0)
Arthralgie	1 (0,3)	0 (0,0)
Rueckenschmerzen	1 (0,3)	0 (0,0)
Myositis	1 (0,3)	0 (0,0)
Tendonitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (0,5)	0 (0,0)
Akute Leukaemie	1 (0,3)	0 (0,0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,8)	7 (1,8)
Schwindel	0 (0,0)	3 (0,8)
Periphere Neuropathie	2 (0,5)	0 (0,0)
Synkope	0 (0,0)	2 (0,5)
Hirnblutung	0 (0,0)	1 (0,3)
Apoplektischer Insult	1 (0,3)	0 (0,0)
Ischaemischer Zerebralinfarkt	0 (0,0)	1 (0,3)
Multiple Sklerose	0 (0,0)	1 (0,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0,0)	1 (0,3)
Agitiertheit	0 (0,0)	1 (0,3)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>d</sup> = 396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>d</sup> = 399)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <sup>c</sup>		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (2,3)	10 (2,5)
Akute Nierenverletzung	3 (0,8)	4 (1,0)
Nierenversagen	3 (0,8)	3 (0,8)
Nierenschädigung	1 (0,3)	1 (0,3)
Azotaemie	0 (0,0)	1 (0,3)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,3)	0 (0,0)
Nephropathie toxisch	1 (0,3)	0 (0,0)
Nierenfunktionsstörung	0 (0,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (6,3)	9 (2,3)
Pneumonitis	7 (1,8)	0 (0,0)
Lungenembolie	3 (0,8)	2 (0,5)
Interstitielle Lungenerkrankung	3 (0,8)	1 (0,3)
Dyspnoe	2 (0,5)	2 (0,5)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	2 (0,5)	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	2 (0,5)	1 (0,3)
Lungenblutung	1 (0,3)	1 (0,3)
Akute respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,3)
Atelektase	1 (0,3)	0 (0,0)
Bronchialfistel	1 (0,3)	0 (0,0)
Husten	1 (0,3)	0 (0,0)
Nasenbluten	1 (0,3)	0 (0,0)
Organisierende Pneumonie	1 (0,3)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,3)	0 (0,0)
Atemstoerung	1 (0,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (0,8)	2 (0,5)
Ausschlag	0 (0,0)	2 (0,5)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	1 (0,3)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (0,3)	0 (0,0)
Psoriasis	1 (0,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (0,3)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023		
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)		
c: Eine SOC oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis erscheint nur, wenn die Inzidenz in einem Studienarm > 0 % ist		
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population		
PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse		

In der Studie KEYNOTE 671 brachen im Interventionsarm 25,8 % und im Kontrollarm 17,5 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die SOC, auf deren Basis die größten Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen, waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (2,3 % vs. 0,8 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (1,5 % vs. 0,3 %) Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (1,3 % vs. 0,0 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,3 % vs. 2,3 %) (Tabelle 4-57).

### Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen

Sicherheitssignale beobachtet. Diese abschließende Bewertung umfasst auch die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

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

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

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

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 671	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5; Version 4.03)</li> </ul> <p>Patient:innen werden bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet bzw. bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 25.0 der Liste verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgt mithilfe der CMH. Als Effektschätzer wird das RR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für die Auswertungen wird der Datenschnitt der Interimanalyse 2 (10. Juli 2023) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß MedDRA, Version 26.0 kodiert. Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“, die nicht mit der Studienmedikation zusammenhängen, werden ausgeschlossen.</p> <p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel Methode; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; RR: Relatives Risiko</p>

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 671						
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)						
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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

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

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

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

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	
	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab (N <sup>c</sup> =396)	Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo (N <sup>c</sup> =399)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>
Schwerwiegende AEOSI	24 (6,1)	6 (1,5)	4,03 [1,67; 9,75]	0,001
Schwere AEOSI <sup>f</sup>	26 (6,6)	6 (1,5)	4,37 [1,82; 10,49]	<0,001

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population  
d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in einer der Behandlungsgruppen wird eine Korrektur auf alle Zellen der 2x2 Kontingenztabelle, um den Faktor +0,5 und ein Konfidenzintervall nach Wald angewendet. Wenn in beiden Behandlungsgruppe kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt, wird n.a. berichtet  
e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet  
f: Schwere unerwünschte Ereignisse sind definiert als CTCAE-Grad 3-5  
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar

**Schwerwiegende AEOSI**

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 4,03 [1,67; 9,75]; p = 0,001) (Tabelle 4-60).

**Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)**

In der Studie KEYNOTE 671 zeigt sich für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 4,37 [1,82; 10,49]; p < 0,001) (Tabelle 4-60).

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

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



#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>18</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmoleküle 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-61 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter ( $< 65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (II vs. III)	PD-L1 Status (TPS $< 50\%$ vs. $\geq 50\%$ )	Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)	ALK-Translokationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige Raucher vs. aktuelle Raucher)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
<b>KEYNOTE 671</b>											
<b>Mortalität</b>											
Gesamtüberleben	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
<b>Morbidität</b>											
Ereignisfreies Überleben	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●
Pathologische Komplettremission	○	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	○	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Zeit bis zur Folgeoperation	○	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter ( $< 65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	Tumorstadium (II vs. III)	PD-L1 Status (TPS $< 50\%$ vs. $\geq 50\%$ )	Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)	ALK- Translokationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	EGFR-Mutationsstatus (ja vs. nein vs. unbekannt)	Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige Raucher vs. aktuelle Raucher)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)
<b>KEYNOTE 671</b>											
<b>Nebenwirkungen</b>											
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) <sup>b</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) <sup>d</sup>	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
<ul style="list-style-type: none"> <li>●: A priori geplante Subgruppenanalyse</li> <li>○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</li> <li>a: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt</li> <li>b: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</li> <li>c: Für SOC/PT werden Subgruppen dargestellt, falls folgende Kriterien erfüllt sind (Subgruppen für a priori definierte Ereignisse (z. B. SMQ) werden unabhängig von den beiden Kriterien berichtet):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jeweilige SOC/PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5)</li> <li>UND</li> <li>- Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC/PT bei Betrachtung der Zielpopulation</li> </ul> </li> <li>d: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf</li> </ul>											

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

<b>Endpunktkategorie</b> Endpunkt	<b>Alter</b> ( $< 65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>ECOG Leistungsstatus</b> (0 vs. 1)	<b>Region</b> (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)	<b>Tumorstadium</b> (II vs. III)	<b>PD-L1 Status</b> (TPS $< 50\%$ vs. $\geq 50\%$ )	<b>Histologie</b> (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)	<b>ALK-Translokationsstatus</b> (ja vs. nein vs. unbekannt)	<b>EGFR-Mutationsstatus</b> (ja vs. nein vs. unbekannt)	<b>Raucherstatus</b> (Nichtraucher vs. ehemalige Raucher vs. aktuelle Raucher)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)
<b>KEYNOTE 671</b>											
Subgruppenanalysen wird verzichtet											
AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; n. c.: nicht berechnet; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score; WHO: Weltgesundheitsorganisation											

Für die Studie KEYNOTE 671 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-7 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-61 dargestellt. Auf die Darstellung der präspezifizierten Subgruppenanalyse Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) wurde verzichtet, da sie über die Subgruppenanalyse Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) bereits abgedeckt ist und das WHO Stratum A Deutschland besser repräsentiert.

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

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

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 387 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-62). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 20 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen; tatsächlich beobachtet wurden 24 positive Interaktionstests.

Tabelle 4-62: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	387
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha=0,05</math>)</b>	24
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha=0,05</math></b>	20
a: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation Quelle: eigene Berechnung durch MSD	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend dem strukturierten, mehrstufigen Vorgehen zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation

Abbildung 1 erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) werden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G beigelegt.

#### 4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 bis Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-63 bis Tabelle 4-75) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 671 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 24 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ( $p = 0,022$ )
  - Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,005$ )
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach SOC und PT) für den PT Fieber (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) ( $p = 0,039$ )
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach SOC und PT) für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ( $p = 0,009$ )
- Subgruppe Alter ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
  - Gesamtüberleben ( $p = 0,039$ )
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung ( $p = 0,015$ )
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen ( $p = 0,037$ )
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe ( $p = 0,008$ )
  - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Dyspnoe ( $p = 0,007$ )
  - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) ( $p = 0,003$ )
  - EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) ( $p = 0,021$ )
  - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion ( $p = 0,028$ )
- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe ( $p = 0,020$ )
  - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Körperliche Funktion ( $p = 0,002$ )
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach SOC und PT) für den PT Schlaflosigkeit (SOC Psychiatrische Erkrankungen) ( $p = 0,043$ )
- Subgruppe Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt)
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö ( $p = 0,013$ )

- EORTC QLQ-LC13 Symptomskala Dysphagie (p = 0,008)
- EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (p = 0,019)
- Subgruppe Tumorstadium (II vs. III)
  - Zeit bis zur ersten Folgeoperation (p = 0,021)
- Subgruppe PD-L1-Status (TPS  $\geq$  50 % vs. TPS < 50 %)
  - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion (p = 0,027)
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach SOC und PT) für den PT Juckreiz (SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes) (p = 0,036)
- Subgruppe Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel)
  - EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (p = 0,016)
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach SOC und PT) für den PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) (p = 0,030)
  - Unerwünschte Ereignisse gesamt (nach SOC und PT) für den PT Dyspnoe (SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) (p = 0,019)



**Mortalität**

**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	0,852	<b>0,039<sup>c</sup></b>	0,964	0,467	0,785	0,178	0,881

Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	ALK-Translokationsstatus	Bekannter EGFR-Mutationsstatus	Raucherstatus	Abstammung
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	0,993	0,463	0,473	0,235

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
 c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05  
 ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

**Morbidität**

***Ereignisfreies Überleben***

Tabelle 4-65: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (Teil 1)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Morbidität</b>							
Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,442	0,105	0,647	0,844	0,842	0,184	0,191

Tabelle 4-66: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (Teil 2)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>			
	ALK-Translokationsstatus	Bekannter EGFR-Mutationsstatus	Raucherstatus	Abstammung
<b>Morbidität</b>				
Ereignisfreies Überleben (INV Zensierungsregeln der Hauptanalyse)	0,254	0,435	0,596	0,570

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
 ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; INV: Prüfarzt (Investigator); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

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

### ***Pathologische Komplettremission***

Tabelle 4-67: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Pathologische Komplettremission

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG- Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Morbidität</b>							
Pathologische Komplettremission gemäß BIPR	0,864	0,751	0,716	0,881	0,209	0,983	0,085
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023							
b: Basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Subgruppe und Behandlung als Kovariaten sowie einer Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe, unter Berücksichtigung einer Binomialverteilung mit logarithmischer Verknüpfungsfunktion (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)							
BIPR: Beurteilung durch unabhängige:n, verblindete:n Pathologin:Pathologen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1							

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

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie***

Tabelle 4-68: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Morbidität</b>							
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,296	0,291	0,725	0,384	0,819	0,529	0,207
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023							
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)							
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1							

### ***Zeit bis zur ersten Folgeoperation***

Tabelle 4-69: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Morbidität</b>							
Zeit bis zur Folgeoperation	0,109	0,911	0,142	0,720	<b>0,021<sup>c</sup></b>	0,116	0,548
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023							
b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)							
c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05							
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1							

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

Tabelle 4-70: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>							
Erschöpfung	0,570	<b>0,015<sup>c</sup></b>	0,556	0,499	0,607	0,252	0,868
Übelkeit und Erbrechen	<b>0,022<sup>c</sup></b>	0,232	0,686	0,528	0,425	0,895	0,671
Schmerzen	0,374	<b>0,037<sup>c</sup></b>	0,145	0,454	0,678	0,825	0,291
Dyspnoe	0,714	<b>0,008<sup>c</sup></b>	<b>0,020<sup>c</sup></b>	0,678	0,527	0,876	0,313
Schlaflosigkeit	0,525	0,514	0,833	0,348	0,469	0,114	0,610
Appetitverlust	0,633	0,313	0,765	0,459	0,913	0,506	0,734
Verstopfung	0,353	0,886	0,194	0,758	0,477	0,649	0,828
Diarrhö	0,518	0,949	0,800	<b>0,013<sup>c</sup></b>	0,107	0,707	0,634
<b>EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen</b>							
Dyspnoe	0,098	<b>0,007<sup>c</sup></b>	0,057	0,710	0,210	0,310	0,886
Husten	0,361	0,533	0,244	0,902	0,448	0,957	0,691
Hämoptoe	0,366	0,248	0,282	0,264	0,448	0,335	0,315
Mundschmerzen	0,418	0,656	0,903	0,157	0,116	0,288	0,923
Dysphagie	0,183	0,206	0,840	<b>0,008<sup>c</sup></b>	0,134	0,187	0,567
Periphere Neuropathie	0,290	0,690	0,578	0,643	0,349	0,410	0,531
Alopezie	0,593	0,842	0,863	0,212	0,727	0,079	0,157
Schmerzen (Brust)	0,217	0,183	0,061	0,801	0,569	0,824	0,577
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,755	<b>0,003<sup>c</sup></b>	0,420	0,577	0,263	0,741	0,997
Schmerzen (andere)	0,471	<b>0,021<sup>c</sup></b>	0,782	0,378	0,928	0,694	0,243
<b>EQ-5D</b>							
EQ-5D VAS	0,184	0,280	0,262	0,487	0,306	0,402	0,597
<p>a: Datenschnitt: 10. Juli 2023</p> <p>b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und der Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**

Tabelle 4-71: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globaler Gesundheitsstatus	0,505	0,370	0,104	<b>0,019<sup>c</sup></b>	0,247	0,816	0,729
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</b>							
Körperliche Funktion	0,292	<b>0,028<sup>c</sup></b>	<b>0,002<sup>c</sup></b>	0,057	0,199	0,438	0,966
Rollenfunktion	0,521	0,053	0,292	0,952	0,526	0,617	0,245
Emotionale Funktion	0,459	0,175	0,618	0,096	0,303	0,921	0,685
Kognitive Funktion	0,432	0,154	0,337	0,145	0,387	0,635	<b>0,016<sup>c</sup></b>
Soziale Funktion	0,707	0,193	0,713	0,064	0,772	<b>0,027<sup>c</sup></b>	0,288
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und der Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1; QoL: Quality of Life							

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

**Nebenwirkungen**

***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-72: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>							
Unerwünschte Ereignisse	0,827	0,307	0,388	0,516	0,417	0,810	0,495
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,226	0,382	0,063	0,754	0,985	0,737	0,629
Schwere unerwünschte Ereignisse	0,249	0,694	0,081	0,770	0,744	0,198	0,535
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	<b>0,005<sup>c</sup></b>	0,693	0,076	0,962	0,453	0,281	0,395
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet c: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1							

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

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-73: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)<sup>c</sup></b>							
Endokrine Erkrankungen	0,484	0,976	0,085	0,169	0,591	0,335	0,145
Hyperthyreose	0,083	0,909	0,079	0,069	0,320	0,794	0,066
Hypothyreose	0,636	0,714	0,256	0,406	0,509	0,575	0,654
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Oesophagitis	n.c.	0,754	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schüttelfrost	n.c.	0,156	n.c.	0,475	n.c.	n.c.	0,993
Peripheres Ödem	0,636	0,551	0,489	0,459	0,290	0,154	0,547
Fieber	<b>0,039<sup>d</sup></b>	0,544	0,208	0,863	0,708	0,974	0,225
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<b>0,009<sup>d</sup></b>	0,987	0,317	0,720	0,537	0,954	0,268
Bronchitis	0,125	0,643	0,693	0,402	0,847	0,630	0,670
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,230	0,350	0,308	0,681	0,952	0,411	<b>0,030<sup>d</sup></b>
Psychiatrische Erkrankungen	0,689	0,672	0,563	0,981	0,726	0,512	0,939
Schlaflosigkeit	0,590	0,563	<b>0,043<sup>d</sup></b>	0,425	0,937	0,816	0,359
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Proteinurie	n.c.	0,200	0,405	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,117	0,848	0,652	0,310	0,286	0,522	0,424
Dyspnoe	0,753	0,614	0,844	0,882	0,661	0,793	<b>0,019<sup>d</sup></b>
Pneumonitis	0,652	0,548	0,577	0,926	0,989	0,635	0,144
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,409	0,372	0,527	0,192	0,881	0,662	0,321
Dermatitis akneiform	0,685	n.c.	0,103	0,411	0,530	0,346	0,762
Juckreiz	0,930	0,611	0,773	0,198	0,986	<b>0,036<sup>d</sup></b>	0,142
Ausschlag	0,224	0,137	0,937	0,315	0,976	0,460	0,904
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023							
b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird							



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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
n.a. berichtet c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ( $p < 0,05$ ) d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 e: Ungerundeter p-Wert der Interaktion $< 0,05$ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; n.c: not calculated (nicht berechnet; mindestens 10 Patient:innen in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig); n.p.: not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

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

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Tabelle 4-74: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>c</sup></b>							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,441	0,186	0,540	0,541	0,093	0,106	0,159
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.c.	n.c.	0,552	0,426	n.c.	n.c.	0,281

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet  
 c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)  
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; n.c.: nicht berechnet (mind. 10 Patient:innen pro Subgruppe und mind. 10 Patient:innen mit Ereignissen in einer der Subgruppen sind notwendig); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

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

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

Tabelle 4-75: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 671 für den Endpunkt

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	p-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe <sup>b</sup>						
	Geschlecht	Alter	ECOG-Leistungsstatus	Region	Tumorstadium	PD-L1 Status	Histologie
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)<sup>c</sup></b>							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,837	0,257	0,153	0,204	0,731	0,195	0,757
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet c: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05) ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

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

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

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

Die Kaplan-Meier-Kurven von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt, werden im Anhang 4-G dargestellt.

**Mortalität****Gesamtüberleben**Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>g</sup>
Gesamtüberleben	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>	
Alter									
< 65	221	54 (24,4)	Nicht erreicht [-; -]	214	82 (38,3)	52,4 [42,0; -]	0,57 [0,40; 0,80]	0,001	0,039
≥ 65	176	56 (31,8)	Nicht erreicht [-; -]	186	62 (33,3)	Nicht erreicht [45,5; -]	0,96 [0,67; 1,38]	0,835	

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,039$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,40; 0,80];  $p = 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms. Für die Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-76).

**Morbidität****Ereignisfreies Überleben**

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergaben sich keine positiven Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

**Pathologische Komplettremission**

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergaben sich keine positiven Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

**Zeit bis zur ersten Folgetherapie**

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergaben sich keine positiven Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

**Zeit bis zur ersten Folgeoperation**

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>g</sup>
	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>c</sup>	Patient: innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>d</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>e</sup>	p-Wert <sup>e,f</sup>	
Tumorstadium									
II	118	7 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	121	2 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,74 [0,78; 18,01]	0,100	0,021
III	279	10 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	279	17 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,25; 1,20]	0,135	

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population  
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten  
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)  
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)  
g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)  
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Tumorstadium (Stadium II vs. Stadium III) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,021$  ergeben sich für beide Subgruppenausprägungen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-77).

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

**Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**

*Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30*

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	210	19,84 (20,27)	5,40 (1,07)	-4,43	-0,22	0,015
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	204	19,17 (20,93)	9,82 (1,12)	[-7,48; -1,38]	[-0,37; -0,07]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	20,84 (19,87)	8,90 (1,24)	0,98	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	20,09 (19,39)	7,92 (1,24)	[-2,46; 4,42]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,015$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-78).



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

*Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
<b>Geschlecht</b>							
Männlich							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	277	262	2,61 (9,71)	3,60 (0,38)	0,16	-	0,022
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	282	265	2,08 (8,64)	3,45 (0,40)	[-0,93; 1,24]		
Weiblich							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	118	109	1,68 (7,50)	4,16 (0,94)	-2,47	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	116	111	5,26 (12,91)	6,63 (1,01)	[-5,20; 0,27]		

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
 c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population  
 d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen  
 e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen  
 f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt  
 h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,022$  ergibt sich in beiden Subgruppenausprägungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (Tabelle 4-79).

*Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Schmerzen	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	210	15,63 (22,60)	3,51 (1,01)	-5,12	-0,26	0,037
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	204	14,87 (23,44)	8,63 (1,06)	[-8,00; -2,25]	[-0,41; -0,11]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	11,80 (20,38)	5,89 (1,18)	-0,74	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	12,79 (19,86)	6,63 (1,18)	[-4,03; 2,55]		

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population  
d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen  
e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen  
f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt  
h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,037$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-80).

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

*Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	210	15,63 (22,60)	3,51 (1,01)	-5,12	-0,26	0,037
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	204	14,87 (23,44)	8,63 (1,06)	[-8,00; -2,25]	[-0,41; -0,11]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	11,80 (20,38)	5,89 (1,18)	-0,74	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	12,79 (19,86)	6,63 (1,18)	[-4,03; 2,55]		
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>							
<b>0</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	253	233	19,03 (22,65)	7,14 (1,13)	-1,50	-	0,020
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	245	233	18,17 (21,42)	8,64 (1,16)	[-4,67; 1,67]		
<b>1</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	142	138	26,09 (26,33)	2,95 (1,45)	-7,83	-0,34	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	153	143	25,17 (28,59)	10,78 (1,47)	[-11,90; -3,77]	[-0,51; -0,16]	
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,008$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-78).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,020$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus 0 wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-78).

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

*Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
<b>Region</b>							
WHO Stratum A							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	203	193	6,22 (17,56)	3,26 (0,78)	2,24	0,13	0,013
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	215	203	5,09 (14,88)	1,02 (0,79)	[0,06; 4,43]	[0,00; 0,26]	
Rest der Welt							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	192	178	2,06 (10,72)	-0,34 (0,44)	-1,37	-0,14	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	183	173	3,66 (11,62)	1,04 (0,48)	[-2,65; -0,10]	[-0,26; -0,01]	

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population  
d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen  
e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen  
f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt  
h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,013$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung WHO Stratum A ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms und in der Subgruppenausprägung Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass die Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegen (Tabelle 4-82).

*Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13*

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	208	15,76 (17,55)	4,57 (0,91)	-3,86	-0,23	0,007
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	201	15,53 (16,48)	8,43 (0,95)	[-6,46; -1,26]	[-0,39; -0,08]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	16,56 (16,90)	8,77 (1,08)	1,43	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	16,54 (19,02)	7,34 (1,07)	[-1,56; 4,42]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,007$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-83).



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

*Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13*

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

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-LC13 Dysphagie	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
<b>Region</b>							
WHO Stratum A							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	203	192	3,13 (10,32)	4,24 (0,84)	1,38	-	0,008
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	215	200	2,50 (9,99)	2,86 (0,84)	[-0,95; 3,71]		
Rest der Welt							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	192	177	2,07 (8,82)	-0,06 (0,64)	-2,88	-0,23	[-0,38; -0,09]
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	183	173	3,08 (10,94)	2,83 (0,68)	[-4,72; -1,05]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,008$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung WHO Stratum A wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-84).

*Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13*

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (Arm/Schulter)	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	208	11,86 (22,90)	-0,68 (1,00)	-5,14	-0,25	0,003
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	201	11,44 (21,77)	4,47 (1,05)	[-8,00; -2,29]	[-0,39; -0,11]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	8,28 (17,89)	4,20 (1,24)	1,60	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	11,05 (20,41)	2,60 (1,24)	[-1,86; 5,06]		

a: Datenschnitt: 10. Juli 2023  
 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)  
 c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population  
 d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen  
 e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen  
 f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt  
 h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet  
 EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Symptomskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq$  65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,003$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung  $\geq$  65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-85).

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

*Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13*

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen (andere)	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	208	12,50 (21,58)	1,99 (1,05)	-3,19	-0,15	0,021
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	201	14,43 (22,03)	5,17 (1,11)	[-6,19; -0,18]	[-0,28; -0,01]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	10,56 (20,56)	4,63 (1,18)	1,81	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	12,21 (22,21)	2,82 (1,19)	[-1,47; 5,10]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 Items; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Für die Symptomskala Schmerzen (andere Körperteile) des EORTC QLQ-LC13 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,021$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung  $< 65$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ , sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung  $\geq 65$  Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-86).

**Gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

*Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
<b>Region</b>							
WHO Stratum A							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	203	193	72,80 (19,11)	-5,26 (0,96)	-0,78	-	0,019
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	215	203	71,84 (21,92)	-4,49 (0,97)	[-3,47; 1,91]		
Rest der Welt							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	192	178	75,05 (18,38)	-2,21 (0,85)	3,84	0,24	[0,09; 0,39]
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	183	173	73,94 (17,23)	-6,06 (0,90)	[1,42; 6,27]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Region (WHO Stratum A vs. Rest der Welt) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,019$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Rest der Welt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung WHO Stratum A wurde hinsichtlich des Globalen Gesundheitsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-87).

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

*Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	
<b>Alter</b>							
<b>&lt; 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	221	210	89,05 (14,70)	-4,36 (0,82)	2,59	0,18	0,028
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	213	204	87,84 (15,80)	-6,95 (0,85)	[0,27; 4,92]	[0,02; 0,34]	
<b>≥ 65</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	174	161	86,87 (14,71)	-8,45 (1,03)	-1,25	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	185	172	87,17 (15,63)	-7,20 (1,03)	[-4,11; 1,62]		
<b>ECOG-Leistungsstatus</b>							
<b>0</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	253	233	90,50 (12,29)	-6,98 (0,76)	-1,41	-	0,002
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	245	233	90,13 (12,38)	-5,58 (0,78)	[-3,55; 0,74]		
<b>1</b>							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	142	138	84,06 (17,42)	-4,51 (1,15)	4,83	0,29	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	153	143	83,31 (19,28)	-9,34 (1,16)	[1,61; 8,04]	[0,10; 0,47]	
<p>a: Datenschnitt: 10. Juli 2023</p> <p>b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population</p> <p>d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen</p> <p>e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen</p> <p>f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							



Für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,028$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ≥ 65 Jahre wurde hinsichtlich dieser Symptomskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-88).

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,002$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung ECOG-Leistungsstatus 0 wurde hinsichtlich dieser Funktionsskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-88).

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

*Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktions- test <sup>h</sup>
<b>Histologie</b>							
Plattenepithel							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	170	161	89,23 (17,82)	-4,90 (0,98)	-1,65	-	0,016
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	171	158	91,77 (12,72)	-3,25 (1,02)	[-4,45; 1,14]		
Nicht-Plattenepithel							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	225	210	90,79 (14,58)	-2,97 (0,87)	2,65	0,16	[0,01; 0,31]
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	227	218	89,91 (17,53)	-5,63 (0,88)	[0,23; 5,07]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) beobachten.

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,016$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung Nicht-Plattenepithel ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung Plattenepithel wurde hinsichtlich dieser Funktionsskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-89).

*Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30*

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	N <sup>c</sup>	N <sup>d</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>e</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>f</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>g</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest <sup>h</sup>
<b>PD-L1 Status</b>							
TPS ≥ 50 %							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	132	123	85,37 (22,64)	-0,19 (1,30)	5,24	0,27	0,027
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	132	126	88,49 (19,60)	-5,42 (1,31)	[1,59; 8,88]	[0,08; 0,46]	
TPS < 50 %							
Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab	263	248	87,50 (19,57)	-3,95 (0,96)	0,49	-	
Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo	266	250	88,87 (19,57)	-4,43 (0,99)	[-2,22; 3,20]		
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population d: Anzahl der Patient:innen, die in die Analyse eingingen e: Der Mittelwert und die Standardabweichung zu Baseline werden basierend auf der Anzahl der Patient:innen berechnet, für die Daten vorliegen f: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariaten. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet g: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertdifferenz die Null ausschließt h: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Subgruppe, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Baseline als Kovariablen und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

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

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,027$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms. Das 95 %-KI zu Hedges' g liegt nicht vollständig außerhalb des Bereichs von -0,2 bis 0,2, sodass davon auszugehen ist, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. Für die Subgruppenausprägung TPS < 50 % wurde hinsichtlich dieser Funktionsskala kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-90).

**Nebenwirkungen*****Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>	
Geschlecht							
Männlich	278	66 (23,7)	283	58 (20,5)	1,16 [0,85; 1,58]	0,355	0,005
Weiblich	118	36 (30,5)	116	12 (10,3)	2,95 [1,62; 5,38]	<0,001	
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023 b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel) c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet e: Mantel-Haenszel Chi-Squared Test. Wenn in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis oder bei allen Patient:innen ein Ereignis auftritt wird n.a. berichtet f: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar							

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,005$  ergibt sich in der Subgruppenausprägung weiblich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,95 [1,62; 5,38];  $p < 0,001$ ) zuungunsten des Interventionsarms. Für die Subgruppenausprägung männlich wurde hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Tabelle 4-91).

**Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)****Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für SOC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktions test <sup>f</sup>
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>	
<b>SOC<sup>g</sup>: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>							
Geschlecht							
Männlich	278	106 (38,1)	283	99 (35,0)	1,09 [0,88; 1,36]	0,439	0,009
Weiblich	118	71 (60,2)	116	42 (36,2)	1,66 [1,25; 2,20]	<0,001	
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023							
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)							
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population							
d: 2x2 Kontingenztafel mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet							
e: Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet.							
f: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:in mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet							
g: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ( $p < 0,05$ )							
KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; SOC: Systemorganklasse							

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) für PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktions test <sup>f</sup>
	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>	
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT<sup>g</sup>: Fieber</b>							
Geschlecht							
Männlich	278	30 (10,8)	283	26 (9,2)	1,17 [0,71; 1,93]	0,527	0,039
Weiblich	118	20 (16,9)	116	6 (5,2)	3,28 [1,37; 7,87]	0,004	
<b>SOC: Untersuchungen - PT<sup>g</sup>: Alaninaminotransferase erhöht</b>							
Histologie							
Plattenepithelial	171	21 (12,3)	172	23 (13,4)	0,92 [0,53; 1,60]	0,763	0,030
Nicht-Plattenepithel	225	38 (16,9)	227	18 (7,9)	2,13 [1,25; 3,62]	0,004	

Studie: KEYNOTE 671 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab		Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> / Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup> / Placebo		p-Wert für Interaktionstest <sup>f</sup>
Unerwünschte Ereignisse	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N <sup>c</sup>	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>	
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen - PT<sup>g</sup>: Schlaflosigkeit</b>							
ECOG-Leistungsstatus							
0	253	31 (12,3)	245	21 (8,6)	1,43 [0,85; 2,42]	0,180	0,043
1	143	20 (14,0)	154	5 (3,2)	4,31 [1,66; 11,17]	0,001	
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT<sup>g</sup>: Dyspnoe</b>							
Histologie							
Plattenepithelial	171	24 (14,0)	172	27 (15,7)	0,89 [0,54; 1,49]	0,666	0,019
Nicht-Plattenepithel	225	49 (21,8)	227	25 (11,0)	1,98 [1,27; 3,09]	0,002	
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - PT<sup>g</sup>: Juckreiz</b>							
PD-L1 Status							
TPS ≥ 50 %	132	16 (12,1)	133	18 (13,5)	0,90 [0,48; 1,68]	0,731	0,036
TPS < 50 %	264	37 (14,0)	266	17 (6,4)	2,19 [1,27; 3,80]	0,004	
a: Datenschnitt: 10. Juli 2023							
b: Cisplatin plus Gemcitabin (Plattenepithel) oder Cisplatin plus Pemetrexed (Nicht-Plattenepithel)							
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population							
d: 2x2 Kontingenztabelle mit Konfidenzintervall nach Wald. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer Behandlungsgruppe oder alle Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet							
e: Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis oder allen Patient:innen mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen wird n.a. berichtet.							
f: Breslow-Day Test stratifiziert nach Subgruppe. Subgruppen ohne Patient:innen mit Ereignis in beiden Studienarmen oder alle Patient:innen mit Ereignis werden vom Interaktionstest ausgeschlossen (falls nur eine Subgruppenkategorie übrig bleibt, wird n.a. berichtet). Bei keinem:keiner Patient:Patientin mit Ereignis in mindestens einer der Behandlungsgruppen über alle Subgruppen hinweg wird n.a. berichtet							
g: Eine Systemorganklasse oder ein spezifisches unerwünschtes Ereignis werden dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p < 0,05)							
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; TPS: Tumor Proportion Score							

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) lassen sich folgende potenzielle Effektmodifikationen feststellen (Tabelle 4-92 Tabelle 4-93):

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,009)
- PT Fieber, Subgruppe Geschlecht (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,039)
- PT Alaninaminotransferase erhöht, Subgruppe Histologie (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,030)
- PT Schlaflosigkeit, Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,043)
- PT Dyspnoe, Subgruppe Histologie (p-Wert im Interaktionstest von p = 0,019)

- PT Juckreiz, Subgruppe PD-L1-Status (p-Wert im Interaktionstest von  $p = 0,036$ )

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)*

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

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

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,05$ ).

**Fazit zu den Subgruppenanalysen**

Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, sowie der in einzelnen Subgruppen geringen Ereigniszahl als auch einer fehlenden biologischen Rationale, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.



#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

##### KEYNOTE 671

###### *Publikation*

Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(6):491-503 (18).

###### *Studienbericht*

Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ, USA (MSD). 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), Stand: 27. November 2023 (85).

###### *Studienregistereinträge*

###### *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). 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643> (82).

###### *EU Clinical Trials Register*

2017-001832-21: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001832-21/DE> (83).

###### *WHO-ICTRP Search Portal*

EUCTR2017-001832-21-ES: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). 2018. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES> (84).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 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 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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



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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Sinne der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wird auf Grundlage der randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 671 vorgenommen.

Die KEYNOTE 671 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz bei erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko ab. Neben dem Gesamtüberleben und dem ereignisfreien Überleben als primäre Endpunkte der Studie, stehen auch weitere patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.

MSD folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA und wählt die Komparatoren Cisplatin plus Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) bzw. Cisplatin plus Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) als patientenindividuelle Therapie für die neoadjuvante Behandlungsphase, gefolgt von BSC – operationalisiert als die Gabe von Placebo – als Komparator für die adjuvante Behandlungsphase für die unter dem vorliegenden Anwendungsgebiet betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A des vorliegenden Dossiers). Damit erbringt MSD für das gesamte Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 671 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene zeigt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg; somit kann von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 671 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab. Die Sicherheit der auf dieser Basis getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab ist als **Hinweis** einzustufen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab bei der perioperativen Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

#### **Mortalität**

##### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,93];  $p = 0,011$ ). Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 28,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag bei 52,4 Monaten im Kontrollarm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 87,6 % im Interventions- und 87,7 % im Kontrollarm, sowie zu Monat 24 79,0 % im Interventions- und 74,7 % im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben*

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,48; 0,72];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch die Intervention gegenüber dem Kontrollarm um 41,0 % gesenkt. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag im Interventionsarm bei 47,2 Monaten und im Kontrollarm bei 18,3 Monaten. Zu Monat 12 betrug die Rate an Patient:innen mit ereignisfreiem Überleben 73,8 % im Interventionsarm und 60,8 % im Kontrollarm; zu Monat 24 lag sie bei 61,5 % im Interventionsarm und bei 41,4 % im Kontrollarm.

Insgesamt trat im Interventionsarm bei 43,8 % der Patient:innen und im Kontrollarm bei 62,0 % der Patient:innen mindestens ein Ereignis auf. Bei 12,6 % der Fälle im Interventionsarm handelte es sich um Todesfälle, im Kontrollarm betrug der Anteil 10,0 %. Eine lokale Progression, die die Operation unmöglich macht, trat im Interventionsarm bei 0,3 % der Patient:innen auf und im Kontrollarm bei 1,5 % der Patient:innen. Eine Krankheitsprogression nach RECIST 1.1 erfolgte bei 7,6 % der Patient:innen im Interventions- und bei 10,8 % der Patient:innen im Kontrollarm. Rezidive traten bei 22,2 % der Patient:innen im Interventionsarm und bei 36,0 % der Patient:innen im Kontrollarm auf. Im Interventionsarm waren 1,3 % der Patient:innen nicht resezierbar, im Kontrollarm betrug der Anteil dieser Patient:innen 3,8 %.

Der Anteil an Patient:innen mit Ereignisfreiem Überleben zu Monat 12 betrug 73,8 % im Interventionsarm und 60,8 % im Kontrollarm sowie zu Monat 24 61,5 % im Interventionsarm und 41,4 % im Kontrollarm.

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

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

### *Pathologische Komplettremission*

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 4,57 [2,73; 7,66];  $p < 0,001$ ) zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Die Chance auf eine pathologische Komplettremission ist für die Patient:innen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um mehr als das 4,5-fache erhöht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab gegenüber der zVT.

#### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,36; 0,57];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde im Interventionsarm nicht erreicht und lag im Kontrollarm bei 23,9 Monaten.

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

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

#### ***Zeit bis zur ersten Folgeoperation***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgeoperation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,46; 1,69];  $p = 0,697$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgeoperation wurde in beiden Armen nicht erreicht.

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

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

#### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich weder in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 noch in den Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 oder in der EQ-5D VAS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Die Tatsache, dass im kurativen Setting, die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC, trotz höherer Raten bei den unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz über den gesamten Studienverlauf keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand hat, wird als bedeutender Erfolg angesehen und als besonders positiv gewertet.

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

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

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm. Somit ist festzuhalten, dass die Behandlung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz höherer Raten der unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Placebo keine klinisch relevanten negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Die Tatsache, dass im kurativen Setting, bei Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC, die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie in der Neoadjuvanz und anschließend Placebo in der Adjuvanz über die Zeit erhalten bleibt bzw. sich nicht klinisch relevant verändert, wird als großer Erfolg angesehen und als besonders positiv gewertet. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen wird durch die aktive Therapie mit Pembrolizumab nicht beeinträchtigt.

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

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

## **Nebenwirkungen**

### ***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede bei den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,25 [1,04; 1,50];  $p = 0,015$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (RR [95 %-KI]: 1,22 [1,08; 1,37];  $p = 0,001$ ) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR [95 %-KI]: 1,47 [1,12; 1,92];  $p = 0,005$ ), sämtlich zuungunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm.

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



In der Gesamtschau zeigen sich, wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Platin-basierten Chemotherapie in der Neoadjuvanz sowie im Placebo-Vergleich in der Adjuvanz zu erwarten, Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

### Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 671 besitzt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 671 lässt sich somit ein Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein sehr effektives Arzneimittel bei der perioperativen Behandlung von erwachsenen Patient:innen des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens ausgegangen werden. Im Vergleich zur zVT ermöglicht die Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung eine klinisch relevante und bisher nicht erreichte Reduktion des Sterberisikos, eine signifikante Verringerung des Risikos für das Auftreten einer lokalen Progression, die die Operation unmöglich macht, einer Krankheitsprogression nach RECIST 1.1, eines lokoregionären Rezidivs, einer Fernmetastase, einer neuen Malignität oder des Risikos, dass ein Tumor nicht reseziert werden kann und erhöht damit die Chance auf eine langfristige und dauerhafte Heilung. Unter der Behandlung im Interventionsarm benötigten zudem weniger Patient:innen eine onkologische Folgetherapie, welche eine körperliche und psychosoziale Belastung für Patient:innen darstellen würde. Als ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit der perioperativen Therapie zeigte sich dabei für den Endpunkt Zeit bis zur onkologischen Folgetherapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen

Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung und der zVT. Somit ist anzunehmen, dass die erhöhten Raten der unerwünschten Ereignisse im Interventionsarm die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen in diesem Studienarm nicht beeinflussen.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Platin-basierter Chemotherapie zu erwarten ist, zeigen sich bei den Nebenwirkungen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das in der Studie KEYNOTE 671 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein.

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

In der Gesamtschau ergibt sich somit gegenüber der zVT ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC bei erwachsenen Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko.

#### 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 4.4.3 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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko <sup>a</sup>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko umfassen die Tumorstadien II, IIIA oder IIIB (T3-4N2) (nach UICC/AJCC-Klassifikation 8)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle</p>	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). 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 2006<sup>21</sup>) 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 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

---

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-128 – Pembrolizumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Datum: 18. November 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023, in Kraft getreten am 8. November 2023. 2023.
4. 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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff am: 14.12.2023]
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 694. Lenvatinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Version 1.1. Stand: 13. Februar 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.6 – Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 5. Januar. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf). [Zugriff am: 14.12.2023]
8. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) – Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@/guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.01.2023]

9. Bucknell NW, Belderbos J, Palma DA, Iyengar P, Samson P, Chua K, et al. Avoiding Toxicity With Lung Radiation Therapy: An IASLC Perspective. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(8):961-73.
10. Koning CC, Wouterse SJ, Daams JG, Uitterhoeve LL, van den Heuvel MM, Belderbos JS. Toxicity of Concurrent Radiochemotherapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Clinical Lung Cancer*. 2013;14(5):481-7.
11. West H, Hu X, Zhang S, Song Y, Chirovsky D, Gao C, et al. Evaluation of disease-free survival as a predictor of overall survival and assessment of real-world burden of disease recurrence in resected early-stage non-small cell lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;9(7):749-57.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient\*innen, Version 2.1, Stand: August 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1\\_S3\\_Psychoonkologische-Diagnostik-Beratung-Behandlung-von-erwachsenen-KrebspatientInnen\\_2023-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-051OL1_S3_Psychoonkologische-Diagnostik-Beratung-Behandlung-von-erwachsenen-KrebspatientInnen_2023-09.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024]
13. 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 = 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie), vom 5. Januar 2023.
14. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C, et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *British Journal of Cancer*. 2006;94:1099-106.
15. Forde PM, Spicer S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022.
16. Früh M, Betticher DC, Stupp R, Xyrafas A, Peters S, Ris HB, et al. Multimodal Treatment in Operable Stage III NSCLC: A Pooled Analysis on Long-Term Results of Three SAKK trials (SAKK 16/96, 16/00, and 16/01). *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;14(1):115-23.
17. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, Kudoh S, Senba H, Matsui K, et al. A Phase 3 Study of Induction Treatment With Concurrent Surgery in Patients With Pathologically Confirmed N2 Stage IIIA Nonsmall Cell Lung Cancer (WJTOG9903). *Cancer*. 2012;6126-35.
18. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(6):491-503.
19. Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT). Jahresbericht 2022 - Zertifizierte Thoraxzentren der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie. Stand: September 2023. Verfügbar unter: <https://www.doc-cert.com/files/1107/jahresbericht-2022.pdf>. [Zugriff am: 14.12.2023]
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21. November 2011.

21. Polanco D, Pinilla L, García-Lavedan E, Mas A, Beltrán S, Fierro G, et al. Prognostic value of symptoms at lung cancer diagnosis: a three-year observational study. *Journal of Thoracic Disease*. 2021;13(3).
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
23. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):635-42.
24. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
25. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2011;11:353.
26. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
27. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997;6(2):103-8.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
29. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):40-7.
30. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? Letzte Aktualisierung: 17.10.2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
31. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012-39.
32. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med*. 2008;58(3):234-45.
33. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*. 1993;68(2):220-4.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.1. Registernummer: 032/054OL - April 2017. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.1.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024]

35. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. Letzte Aktualisierung: 10.03. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schmerz: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
38. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). Schmerztherapie bei Krebspatienten. Letzte Aktualisierung: 19.01. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
39. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Unwirksamer Atemvorgang (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@pdf-latest?filename=atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe.pdf>. [Zugriff am: 14.02.2024]
40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@pdf-latest?filename=schlafstoerung-insomnia.pdf>. [Zugriff am: 14.02.2024]
41. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology*. 2017;31(8):610-7.
42. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
43. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.
44. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie\\_-\\_Obstipation\\_V\\_1.1\\_09.2015.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf). [Zugriff am: 14.02.2024]
45. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Langversion 2.2 – September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001OL1\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2020-09\\_02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf). [Zugriff am: 15.02.2024]



46. Nicklasson M, Bergman B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. *Qual Life Res.* 2007;16(6):1019-28.
47. Heining L, Ewig S, Behringer D. 5.6 Therapie von tumorassoziierten Komplikationen. In: Ewig S, Hecker EJ, Behringer DM (Hrsg.). *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
48. Williams AC, Grant M, Tiep B, Kim JY, Hayter J. Dyspnea Management in Early Stage Lung Cancer: A Palliative Perspective. *J Hosp Palliat Nurs.* 2012;14(5):341-2.
49. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). *Lungenkrebs: Behandlungsmöglichkeiten und Nebenwirkungen.* Letzte Aktualisierung: 09.03. 2023. Verfügbar unter:  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/lungenkrebs/behandlung-uebersicht.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
50. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – März 2024. Verfügbar unter:  
[https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_3/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_3.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf). [Zugriff am: 25.03.2024]
51. Delbrück H. Welche Störungen, Beschwerden und Komplikationen können bei und nach der Strahlentherapie auftreten? *Lungenkrebs – Rat und Hilfe für Betroffene und Angehörige 4 überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2007.
52. American Cancer Society (ACS). Mouth Sores and Pain. Last Revised: September 24, 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/mouth-problems/mouth-sores.html>. [Zugriff am: 14.02.2024]
53. Luckett T, Reid KLP. Speech and language therapy in palliative care. In: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow D (Hrsg.). *Oxford Textbook of Palliative Medicine Fifth Edition.* Oxford University Press; 2015.
54. Mayo Clinic. Dysphagia: Symptoms and causes. Stand: 26. Oktober. 2023. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dysphagia/symptoms-causes/syc-20372028>. [Zugriff am: 15.02.2024]
55. Dehing-Oberije C, De Ruyscher D, Petit S, Van Meerbeeck J, Vandecasteele K, De Neve W. Development, external validation and clinical usefulness of a practical prediction model for radiation-induced dysphagia in lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):455-61.
56. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3(Cd005228).
57. Deutsches Krebsforschungszentrum - Krebsinformationsdienst (DKFZ). *Neuropathie bei Krebspatienten - Beschwerden lindern.* Letzte Aktualisierung: 19.01. 2018. Verfügbar unter:  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/neuropathie/neuropathie-behandlung.php>. [Zugriff am: 15.02.2024]
58. Dalmau J. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):4.
59. Hauber HP. Paraneoplastische Syndrome beim Lungenkarzinom. *Pneumologie.* 2011;65(6):347-58.

60. GO2 Foundation for Lung Cancer. Hair Loss. 2022. Verfügbar unter: <https://lungcanceralliance.org/treatments-and-side-effects/side-effect-management/hair-loss/>. [Zugriff am: 14.12.2023]
61. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G, Serna-Thome MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10:50.
62. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol*. 2001;19(2):161-6.
63. Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(2):137-9.
64. Knoop H, Behringer D, Ewig S. Therapieassoziierte Komplikationen. In: Ewig S, Hecker EJ, Behringer DM (Hrsg.). *Lungenkrebs: Individuelle Therapie im zertifizierten Thoraxzentrum*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
65. Paetz B, Benzinger-König B. *Tumoren. Chirurgie für Pflegeberufe 20 völlig neu bearbeitete Auflage*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004.
66. Gillissen A, Gütz S. Palliative Maßnahmen bei Lungenkrebs - Schmerztherapie, Symptomkontrolle, Zuwendung. *MMW - Fortschritte der Medizin (Ausgabe 44)*. 2007.
67. EuroQol Group. EQ-5D – Terminology. Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 14.12.2023]
68. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
69. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
70. Miller K, Massie MJ. Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition*: Oxford University Press, Inc.,; 2010.
71. Roth AJ, Weiss TR. Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). *Psycho-Oncology Second Edition*: Oxford University Press; 2010.
72. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
73. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
74. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
75. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
76. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.
77. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Statistics in Medicine*. 1985;4:213-26.

78. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289-300.
79. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Stat Med*. 2012;31(18):1918-30.
80. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 – Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31 January 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff am: 14.12.2023]
81. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen, Stand: 25 März 2004. Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 22.08.2023]
82. ClinicalTrials.gov. NCT03425643 - Titel: 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). 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>. [Zugriff am: 20.03.2024]
83. EU-Clinical Trials Register (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). 2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001832-21/DE>. [Zugriff am: 20.03.2024]
84. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). EUCTR2017-001832-21-ES - Titel: A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671). 2018. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001832-21-ES>. [Zugriff am: 20.03.2024]
85. Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway NJ, USA (MSD). 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), Stand: 27. November 2023.
86. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. 2001.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>23</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.03.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 2024 March 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp non small cell lung cancer/	164.234
2	((Non Small Cell or Non-Small Cell or Non-Small -Cell or Nonsmall Cell) adj3 Lung adj3 (Cancer or Carcinom*)).mp.	189.360
3	nsclc.mp.	116.780
4	exp lung adenocarcinoma/	58.355
5	(adenocarcinoma? adj3 lung?).mp.	70.405
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249.959
7	exp pembrolizumab/	40.284
8	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475*).mp. or 1374853-91-4.rm.	42.198
9	7 or 8	42.198
10	6 and 9	12.298
11	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2.346.583
12	10 and 11	1.768

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

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.03.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to March 04, 2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	73.710
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	108.152
3	exp Adenocarcinoma of Lung/	14.113
4	(adenocarcinoma? adj3 lung?).mp.	32.768
5	1 or 2 or 3 or 4	134.989
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	9.867
7	5 and 6	2.412
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1.174.619
9	7 and 8	314

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.03.2024	
<b>Zeitsegment</b>	January 2024	
<b>Suchfilter</b>	Kein Filter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Exp Carcinoma; Non-Small-Cell Lung/	6.551
2	(nonsmall cell* or non small cell* or non-small cell* or non-small-cell* or NSCLC).mp.	17.100
3	(adenocarcinoma? adj3 lung?).mp.	977
4	1 or 2 or 3	17.574
5	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4).mp.	3.037
6	4 and 5	866

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.03.2024	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non- small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of lung
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Other terms	-
<b>Treffer</b>	<b>525</b>	



<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.03.2024
<b>Suchstrategie</b>	(non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non- small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of lung) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475)
<b>Treffer</b>	<b>132</b>

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx">https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx</a>	
<b>Datum der Suche</b>	05.03.2024	
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search	
<b>Suchstrategie</b>	Condition:	non small cell lung cancer OR non-small cell lung cancer OR non- small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of lung
	Intervention:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475
	Recruitment status:	All
<b>Treffer</b>	<b>495</b>	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	525	524 (Nr. 1 – 524)	1
EU-CTR	132	131 (Nr. 525 – 655)	1
ICTRP	495	494 (Nr. 656 – 1149)	1
Summe	1.152	1.149	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT01295827	Phase I Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma (KEYNOTE 001). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827</a>	Nicht E1
2.	NCT01840579	A Phase I Study of MK-3475 Alone in Subjects With Advanced Solid Tumors and in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy or Immunotherapy in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840579">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840579</a>	Nicht E2
3.	NCT01905657	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) Versus Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT02007070	An Open-label, Non-randomized, Multi-center Phase Ib Study of MK-3475 in Subjects With PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007070">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007070</a>	Nicht E5
5.	NCT02009449	A Phase 1, Open-Label Dose Escalation First-in-Human Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Maximum Tolerated Dose, Preliminary Clinical Activity and Pharmacokinetics of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02009449">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02009449</a>	Nicht E5
6.	NCT02039674	A Phase I/II Study of MK-3475 (SCH900475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039674</a>	Nicht E1
7.	NCT02043665	A Phase 1, Dose-finding and Signal-seeking Study of the Safety & Efficacy of Intravenous CAVATAK® Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Late Stage Solid Tumours (VLA-009 STORM / KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043665">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02043665</a>	Nicht E5
8.	NCT02079636	A Phase 1b Study of LY2835219 in Combination With Multiple Single Agent Options for Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079636">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02079636</a>	Nicht E1
9.	NCT02085070	A Phase 2 Study of MK-3475 in Patients With Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085070">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02085070</a>	Nicht E5
10.	NCT02122861	A Phase 1, Open-Label Clinical Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Intradermally Administered ID-LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed, or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122861">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122861</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT02142738	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab Versus Platinum Based Chemotherapy in 1L Subjects With PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738</a>	Nicht E1
12.	NCT02194738	Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial (ALCHEMIST). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194738">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194738</a>	Nicht E2
13.	NCT02220894	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894</a>	Nicht E1
14.	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316002">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316002</a>	Nicht E5
15.	NCT02343952	A Phase II Trial of Concurrent Chemoradiation With Consolidation Pembrolizumab for the Treatment of Inoperable or Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): HCRN LUN14-179. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343952">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343952</a>	Nicht E1
16.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346955</a>	Nicht E5
17.	NCT02364609	A Phase I/Ib Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) and Afatinib in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364609">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02364609</a>	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	NCT02376699	A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study of SEA-CD40 in Adult Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376699">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376699</a>	Nicht E5
19.	NCT02382406	A Phase I/II Study of Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02382406">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02382406</a>	Nicht E5
20.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248</a>	Nicht E2
21.	NCT02407171	A Phase I/II Trial of Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407171">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407171</a>	Nicht E1
22.	NCT02419495	Phase IB Study to Evaluate the Safety of Selinexor (KPT-330) in Combination With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Agents in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419495">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419495</a>	Nicht E5
23.	NCT02422381	A Phase I/II Study of MK-3475 With Gemcitabine in Patients With Previously-Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422381">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422381</a>	Nicht E5
24.	NCT02432963	A Phase I Study of a p53MVA Vaccine in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432963">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432963</a>	Nicht E5
25.	NCT02437136	A Phase 1b/2, Open-label, Dose Escalation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, With Expansion Cohorts in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437136">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437136</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT02439450	A Phase 1b/2 Study of Viagenpumatumucel-L (HS-110) in Combination With Multiple Treatment Regimens in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (The "DURGA" Trial). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439450">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439450</a>	Nicht E5
27.	NCT02443324	An Open-Label, Multicenter, Phase 1 Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced and Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324</a>	Nicht E2
28.	NCT02444741	Phase I/II Trial of MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444741">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444741</a>	Nicht E1
29.	NCT02448303	A Phase 2 Proof-of-Concept Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448303">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448303</a>	Nicht E1
30.	NCT02451930	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab With Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451930">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451930</a>	Nicht E1
31.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452424">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452424</a>	Nicht E5
32.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475213">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475213</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT02492568	Randomized Phase II, 2-arm Study of Pembrolizumab After High Dose Radiation (SBRT) Versus Pembrolizumab Alone in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492568">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02492568</a>	Nicht E1
34.	NCT02504372	A Randomized, Phase 3 Trial With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo for Patients With Early Stage NSCLC After Resection and Completion of Standard Adjuvant Therapy (PEARLS). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504372</a>	Nicht E1
35.	NCT02511184	A PHASE 1B STUDY OF CRIZOTINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB (MK-3475) IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED ALK-TRANSLOCATED NON SMALL CELL LUNG CANCER. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511184">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511184</a>	Nicht E1
36.	NCT02523469	A Phase IB/II Study of Nivolumab In Combination With ALT-803 In Patients With Pretreated, Advanced, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523469">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523469</a>	Nicht E2
37.	NCT02528357	A Phase I, Open-Label Study of GSK3174998 Administered Alone and in Combination With Anticancer Agents Including Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528357">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528357</a>	Nicht E2
38.	NCT02546986	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Study to Assess the Safety and Efficacy of CC-486 (Oral Azacitidine) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Plus Placebo in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02546986</a>	Nicht E1
39.	NCT02563548	A Phase 1B Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Selected Hyaluronan-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563548</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT02564380	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564380">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564380</a>	Nicht E1
41.	NCT02574598	A Randomized Crossover, Phase II Clinical Trial of MK-3475 in Combination With Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574598</a>	Nicht E1
42.	NCT02575404	Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575404">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575404</a>	Nicht E1
43.	NCT02578680	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02578680</a>	Nicht E1
44.	NCT02581943	Immune Response in Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Performance Status of 2 Treated With a Combination of Pembrolizumab and Low Dose Weekly Carboplatin/Paclitaxel. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581943">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581943</a>	Nicht E1
45.	NCT02591615	Randomized Phase II Trial Evaluating the Optimal Sequencing of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in Patients With Chemotherapy Naive Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591615">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591615</a>	Nicht E1
46.	NCT02595866	Phase I Study of MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Relapsed/Refractory or Disseminated Malignant Neoplasm. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595866">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595866</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT02621398	Moving PD-1 Blockade With Pembrolizumab Into Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02621398">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02621398</a>	Nicht E5
48.	NCT02635672	An Open-label, Multicenter Phase I Dose Escalation Study to Characterize Safety, Tolerability, Preliminary Anti-tumor Activity, Pharmacokinetics and Maximum Tolerated Dose of VIP152 (BAY 1251152) as Monotherapy or Combination Therapy in Subjects With Advanced Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635672">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635672</a>	Nicht E2
49.	NCT02638090	A Phase I/II Study of Pembrolizumab and Vorinostat in Patients With Immune Therapy Naïve and Immune Therapy Pretreated Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638090">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638090</a>	Nicht E1
50.	NCT02658097	A Phase II Trial of Pembrolizumab Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658097">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658097</a>	Nicht E1
51.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661100">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661100</a>	Nicht E5
52.	NCT02681549	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681549">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681549</a>	Nicht E1
53.	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel After Standard First-Line Induction Chemotherapy in Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684461">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684461</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT02705820	A Phase II Study of Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who do Not Progress After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. (SWIPE). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705820">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705820</a>	Nicht E2
55.	NCT02710396	Identifying Genetic Predictors of Durable Clinical Benefit to Pembrolizumab in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Alone and in Combination With Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02710396">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02710396</a>	Nicht E2
56.	NCT02713529	A Phase I/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713529">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02713529</a>	Nicht E2
57.	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733159">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733159</a>	Nicht E5
58.	NCT02733250	A Phase I/II Study of Pembrolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733250">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733250</a>	Nicht E5
59.	NCT02758587	A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients With Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02758587">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02758587</a>	Nicht E2
60.	NCT02760225	89Zr-pembrolizumab-PET Imaging in Patients With Locally Advanced or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760225">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760225</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
61.	NCT02775435	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775435">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775435</a>	Nicht E1
62.	NCT02779751	A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab for Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02779751">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02779751</a>	Nicht E1
63.	NCT02783300	A Phase I, Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Subjects With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783300">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783300</a>	Nicht E2
64.	NCT02799095	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-1. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799095">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799095</a>	Nicht E2
65.	NCT02818920	Pembrolizumab Prior to Surgery for Stage 1B, 2 or 3A Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818920">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02818920</a>	Nicht E5
66.	NCT02824965	A Phase I/II Open-label Trial of Intravenous CAVATAK <sup>TM</sup> in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824965">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824965</a>	Nicht E5
67.	NCT02835690	An Open-label, Randomized Phase I Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02835690">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02835690</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68.	NCT02840994	A Phase 1 Trial of CV301 in Combination With Anti- PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02840994">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02840994</a>	Nicht E2
69.	NCT02858869	Pilot Study of Pembrolizumab and Stereotactic Radio-Surgery (SRS) for Patients With Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Brain Metastases (BM). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858869">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858869</a>	Nicht E5
70.	NCT02862457	A Phase I Study of INCB024360 (Epacadostat) Alone, INCB024360 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475), and INCB024360 and Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE-434). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02862457">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02862457</a>	Nicht E5
71.	NCT02864394	A Multinational, Multicenter, Phase III, Randomized Open-label Trial of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864394">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864394</a>	Nicht E1
72.	NCT02879760	A Phase 1/2 Trial of MG1 Maraba Expressing MAGE-A3 (MG1-MAGEA3), With Adenovirus Vaccine Expressing MAGE-A3 (Ad-MAGEA3), in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879760">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879760</a>	Nicht E1
73.	NCT02879994	A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Treatment Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879994">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879994</a>	Nicht E5
74.	NCT02903914	Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Oral Doses of the Arginase Inhibitor INCB001158 (Formerly Known as CB1158) as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903914">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02903914</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
75.	NCT02909452	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors (SNDX-275-0141, MK3475-460/KEYNOTE-460). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909452">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909452</a>	Nicht E2
76.	NCT02922764	A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Expansion in Select Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02922764">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02922764</a>	Nicht E5
77.	NCT02938624	Anti PD-1 Neo-adjuvant Treatment for Early Stage NSCLC - Phase I Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938624">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938624</a>	Nicht E2
78.	NCT02949843	Phase II Pilot Study Evaluating Strategies to Overcome Resistance at the Time of Progression for Patients With Non-small Cell Lung Cancers Harboring Major Oncogenic Drivers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949843">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02949843</a>	Nicht E1
79.	NCT02952989	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of SGN-2FF in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952989">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952989</a>	Nicht E5
80.	NCT02955290	A Phase I/II Basket Trial of the EGF Vaccine CIMAvax in Combination With Anti-PD1 Therapy in Patients With Advanced NSCLC or Squamous Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955290">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955290</a>	Nicht E5
81.	NCT02955758	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Metastatic Non-squamous NSCLC Examining Circulating Tumor DNA Levels as a Surrogate Biomarker of Response. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955758">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02955758</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82.	NCT02959437	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite-Stable Colorectal Cancer (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959437">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02959437</a>	Nicht E5
83.	NCT02963610	A Phase I Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Relapsed and/or Refractory Solid Tumors With Phase II Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963610">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963610</a>	Nicht E5
84.	NCT02987998	A Phase I Safety and Feasibility Study of Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in Resectable Stage 3A Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987998">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987998</a>	Nicht E5
85.	NCT02998567	HyPeR: A Phase 1, Dose Escalation Study of Guadecitabine /ASTX727 in Combination With Pembrolizumab (MK3475) in Patients With Refractory Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998567">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998567</a>	Nicht E5
86.	NCT03003468	A Phase Ib/II Study of Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab and Imprime PGG for Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03003468">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03003468</a>	Nicht E1
87.	NCT03004183	Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Oncolytic Virus Therapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Followed by Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004183">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004183</a>	Nicht E1
88.	NCT03006887	An Open-Label Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006887">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03006887</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	NCT03035890	Use of Response-Adapted Hypofractionated Radiation Therapy to Potentiate the Systemic Immune Response to Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03035890">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03035890</a>	Nicht E5
90.	NCT03049618	A Phase IIa Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD-1 Antibody (Pembrolizumab, MK3475) in Patients With Non-small Cell Lung and Head/Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049618">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03049618</a>	Nicht E5
91.	NCT03050060	ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03050060">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03050060</a>	Nicht E5
92.	NCT03053856	Phase II, Single-arm Study of Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053856">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053856</a>	Nicht E5
93.	NCT03065764	<sup>89</sup> Zirconium-labeled Pembrolizumab as Predictive Imaging Biomarker of Response and Toxicity in Pembrolizumab Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer - a Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03065764">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03065764</a>	Nicht E1
94.	NCT03083808	A Phase II Trial of Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With PD-1 or PD-L1 Inhibitor: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-029. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03083808">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03083808</a>	Nicht E5
95.	NCT03085914	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085914">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085914</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT03087760	Phase II Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087760">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03087760</a>	Nicht E5
97.	NCT03134456	Pembrolizumab for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Expressing PD-L1 Who Have Their Own Patient-derived Xenograft (PDX): Comparative Study of Clinical Response and In-vivo Antitumor Response Using Their Humanized CD34 PDX (Hu-CD34 PDX). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03134456">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03134456</a>	Nicht E1
98.	NCT03137771	Maintenance Systemic Therapy Versus Local Consolidative Therapy (LCT) Plus Maintenance Systemic Therapy for Limited Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II/III Trial. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137771">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03137771</a>	Nicht E1
99.	NCT03138889	A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Beppegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03138889">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03138889</a>	Nicht E2
100.	NCT03157089	LUX-Lung IO: A Phase II, Open Label, Non-randomised Study of Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157089">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157089</a>	Nicht E5
101.	NCT03166254	Pilot Feasibility Study of the Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03166254">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03166254</a>	Nicht E1
102.	NCT03184571	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03184571">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03184571</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer [NEOMUN]. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197467">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197467</a>	Nicht E5
104.	NCT03217071	PembroX: Enhancing the Immunogenicity of Non-Small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiotherapy Delivered in the Preoperative Window, A Randomized Phase II Study With Correlative Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217071">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03217071</a>	Nicht E2
105.	NCT03220477	Phase I/Ib Study of Combined Pembrolizumab Plus Guadecitabine and Mocetinostat for Patients With Advanced NSCLC (DOSE SELECTION). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220477">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220477</a>	Nicht E5
106.	NCT03224871	UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Are Refractory to PD 1 / PD L1 Blockade.. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224871">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224871</a>	Nicht E1
107.	NCT03225664	A Biomarker-Integrated Targeted Therapy Study in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - (IM-BATTLE-2 Program). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03225664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03225664</a>	Nicht E2
108.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228667">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03228667</a>	Nicht E5
109.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03229278">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03229278</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233724">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233724</a>	Nicht E1
111.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236935">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236935</a>	Nicht E5
112.	NCT03242915	Phase II Multi-center Study of Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients With Targetable Genetic Alterations in Their Tumor Previously Treated With Appropriate Targeted Agents With Progressive Disease. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03242915">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03242915</a>	Nicht E5
113.	NCT03245177	A Phase I Study of Pembrolizumab Anti PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03245177">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03245177</a>	Nicht E5
114.	NCT03254004	Postoperative Pembrolizumab for the Patients Who Have Solid Predominant or Micropapillary Lung Adenocarcinoma With Pathologic Stage I and Primary Tumor Than 4 cm. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03254004">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03254004</a>	Nicht E5
115.	NCT03257722	A Phase Ib /II Trial of Pembrolizumab and Idelalisib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257722">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257722</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
116.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265080">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265080</a>	Nicht E1
117.	NCT03277352	A Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277352">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277352</a>	Nicht E5
118.	NCT03293680	Survival, Quality of Life and Self-reported Outcomes of Elderly Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab (MK-3475) in the First Line Setting. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03293680">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03293680</a>	Nicht E5
119.	NCT03299088	A Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) and Trametinib Focused on Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299088">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299088</a>	Nicht E1
120.	NCT03302234	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab Plus Ipilimumab vs Pembrolizumab Plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors Are PD-L1 Positive (TPS $\geq$ 50%) (KEYNOTE-598). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03302234">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03302234</a>	Nicht E1
121.	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307759">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307759</a>	Nicht E1
122.	NCT03307785	Phase 1b Dose-Finding Study of Niraparib, TSR-022, Bevacizumab, and Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Combination With TSR-042 in Patients With Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307785">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03307785</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123.	NCT03308942	Phase 2, Multi-Arm Study of Niraparib Administered Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308942">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308942</a>	Nicht E1
124.	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG and Radiomics to Guide Combined Radiation and Systemic Immune Modulating Therapies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03311672">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03311672</a>	Nicht E5
125.	NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03313804">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03313804</a>	Nicht E5
126.	NCT03322540	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03322540">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03322540</a>	Nicht E1
127.	NCT03322566	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) With Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03322566">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03322566</a>	Nicht E1
128.	NCT03325166	The Use of Perfusion MRI Using Ferumoxytol and Small Molecular Weight Gadolinium (Gd) Agents to Assess Response to Pembrolizumab in Brain Metastases and Systemic Lesions in NSCLC: A Comparison of Imaging Modalities to Address Brain Metastases, Pseudoprogression, and Systemic Lesion Tumor Flare (Neuro-Check Pilot). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325166">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325166</a>	Nicht E5
129.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
130.	NCT03360630	Autologous Dendritic Cell-cytokine Induced Killer Cell Immunotherapy Combined Anti-PD1 in Advanced NSCLC: A Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03360630">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03360630</a>	Nicht E1
131.	NCT03361228	An Open-Label, Multicenter, Nonrandomized, Dose-Escalation, and Tumor-Expansion Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epacadostat (INCB024360), With or Without Pembrolizumab, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361228">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361228</a>	Nicht E5
132.	NCT03371992	Pilot Study of the Nilogen Ex-Vivo Assay (3D-EX) and Its Ability to Predict Therapeutic Response to Anti-PD1 (Nivolumab, Embrolizumab) or Anti-PDL1 (Atezolizumab) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03371992">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03371992</a>	Nicht E5
133.	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire Using Next-generation Sequencing (NGS) to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03373955">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03373955</a>	Nicht E5
134.	NCT03379441	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance Therapy in Patients With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer Treated With Definitive Chemo-radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03379441">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03379441</a>	Nicht E1
135.	NCT03380871	An Open-Label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 With Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03380871">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03380871</a>	Nicht E5
136.	NCT03382899	A Randomized Phase 2 Trial of AM0010 in Combination With Pembrolizumab vs. Pembrolizumab Alone as First-Line (1L) Therapy in Patients With Stage IV / Metastatic Wild Type (WT) Non-Small Cell Lung Cancer and Tumors With High Expression of PD-L1 (> 50%). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382899">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03382899</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
137.	NCT03396445	A Phase 1 Study of MK-5890 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396445">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396445</a>	Nicht E1
138.	NCT03396497	A Multicenter, Open-Label Study of LYC-55716 in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396497">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396497</a>	Nicht E1
139.	NCT03411473	A Phase IIa Open-Label Trial of AGEN1884 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Chemotherapy Naïve, PD-L1 High, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411473">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03411473</a>	Nicht E1
140.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412877">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412877</a>	Nicht E1
141.	NCT03417882	A Pilot, Open-Label, Multi-Center, Multi-Dose Study of GRN-1201 Added to Pembrolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer With High PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417882">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417882</a>	Nicht E1
142.	NCT03425006	Phase II Study of Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for First Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing PD-L1. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425006">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425006</a>	Nicht E1
143.	NCT03436056	Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03436056">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03436056</a>	Nicht E1
144.	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery: Exploring Safety and Immunological Proof of Principle.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446911">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446911</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
145.	NCT03447678	Phase II Study to Test Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors (<50%)_ PEOPLE TRIAL (Pembrolizumab in Pd-L1 Low Expressors).. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03447678">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03447678</a>	Nicht E5
146.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454451">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454451</a>	Nicht E1
147.	NCT03473925	A Phase II Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473925">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473925</a>	Nicht E1
148.	NCT03474497	UCDCC#272: A Phase I/II Study of Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Standard-of-Care PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474497">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474497</a>	Nicht E1
149.	NCT03476681	Phase 1/2 With Expansion Cohorts in a Study of NEO-201 in Adults With Chemo-Resistant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476681">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476681</a>	Nicht E5
150.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485209">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485209</a>	Nicht E2
151.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511391">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511391</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
152.	NCT03515629	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 $\geq$ 50%. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515629">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515629</a>	Nicht E1
153.	NCT03515837	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515837">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515837</a>	Nicht E1
154.	NCT03516981	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab-(MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03516981">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03516981</a>	Nicht E1
155.	NCT03520686	QUILT 2.023: A Phase 3, Open-Label, 3-Cohort Randomized Study of N-803, in Combination With Current Standard of Care VS Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520686">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520686</a>	Nicht E1
156.	NCT03523702	The Selective Personalized Radio-Immunotherapy for Locally Advanced NSCLC Trial (SPRINT). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523702">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523702</a>	Nicht E5
157.	NCT03525782	A Clinical Study of Anti-MUC1 CAR T Cells and PD-1 Knockout Engineered T Cells for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525782">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525782</a>	Nicht E1
158.	NCT03526887	A Phase II Open-label Multicenter Exploratory Study to Assess Efficacy of Pembrolizumab Re-challenge as Second or Further Line in Patients With Advanced Non - Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526887">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526887</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
159.	NCT03544723	A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544723">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03544723</a>	Nicht E5
160.	NCT03546361	A Phase I Trial of Intratumoral Administration of CCL21-Gene Modified Dendritic Cell (Ad-CCL21-DC) Combined With Intravenous Pembrolizumab for Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546361">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546361</a>	Nicht E1
161.	NCT03559049	A Phase I/II Multi-site Study of Rucaparib and Pembrolizumab Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After Initial Therapy With Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559049">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559049</a>	Nicht E1
162.	NCT03562871	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination With Pembrolizumab, With or Without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03562871">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03562871</a>	Nicht E1
163.	NCT03565445	A Phase 1b Study of ASP1948, Targeting an Immune Modulatory Receptor as a Single Agent and in Combination With a PD-1 Inhibitor (Nivolumab or Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565445">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565445</a>	Nicht E1
164.	NCT03571360	Expression/DNA Methylation of Cancer Testis Antigens May Predict Response to Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03571360">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03571360</a>	Nicht E5
165.	NCT03574220	A Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab After Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Medically Inoperable Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574220">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574220</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
166.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589339">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589339</a>	Nicht E1
167.	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03590054">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03590054</a>	Nicht E5
168.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621982">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03621982</a>	Nicht E5
169.	NCT03625323	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A Multicenter, Open Label, Phase II Study in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic Squamous Head and Neck Cancer (HNSCC) Receiving the Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03625323">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03625323</a>	Nicht E1
170.	NCT03631199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631199">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631199</a>	Nicht E1
171.	NCT03631706	An Adaptive Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 (Bintrafusp Alfa) Versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients With PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631706">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631706</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
172.	NCT03631784	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants With Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631784">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631784</a>	Nicht E1
173.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633110">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633110</a>	Nicht E5
174.	NCT03634241	Single-Arm, Phase II of Immunotherapy With Pembrolizumab for the Prevention of Lung Cancer (IMPRINT-Lung). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03634241">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03634241</a>	Nicht E1
175.	NCT03637803	A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03637803">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03637803</a>	Nicht E5
176.	NCT03645928	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03645928">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03645928</a>	Nicht E5
177.	NCT03647163	Phase 1-2 Trial of Systemically Administered VSV-IFN $\beta$ -NIS in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03647163">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03647163</a>	Nicht E5
178.	NCT03656094	Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Progression With Previous PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Placebo-controlled Randomized Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656094">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03656094</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
179.	NCT03664024	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined With Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03664024">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03664024</a>	Nicht E5
180.	NCT03674567	Phase 1/2 Dose-Escalation and Expansion Study of FLX475 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674567">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03674567</a>	Nicht E5
181.	NCT03696212	Open Label, Single Arm, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Grapiprant (ARY-007) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03696212">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03696212</a>	Nicht E5
182.	NCT03709147	Exploiting Metformin Plus/Minus Cyclic Fasting Mimicking Diet (FMD) to Improve the Efficacy of First Line Chemo-immunotherapy in Advanced LKB1-inactive Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709147">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709147</a>	Nicht E5
183.	NCT03709706	A Phase 1b/2a Pilot Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination With Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants With NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709706">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709706</a>	Nicht E5
184.	NCT03715205	A Prospective, Open-label, Phase 4 Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma or PD-L1 Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in India (Keynote-593). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03715205">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03715205</a>	Nicht E5
185.	NCT03732664	ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732664</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
186.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735290">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03735290</a>	Nicht E3
187.	NCT03769129	A Prospective, Single Center, Randomized Control, Phase III Clinical Study for Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Patients With Stage IIIB-IV NSCLC Who Failed With First-line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769129">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769129</a>	Nicht E1
188.	NCT03774732	PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774732">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03774732</a>	Nicht E1
189.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775850">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775850</a>	Nicht E5
190.	NCT03785249	A Phase 1/2 Multiple Expansion Cohort Trial of MRTX849 in Patients With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation KRYSTAL-1. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249</a>	Nicht E5
191.	NCT03793179	EA5163/S1709 INSIGNA : A Randomized, Phase III Study of Firstline Immunotherapy Alone or in Combination With Chemotherapy in Induction/Maintenance or Postprogression in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Immunobiomarker SIGNature-Driven Analysis. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793179">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03793179</a>	Nicht E1
192.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03809624">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03809624</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
193.	NCT03825510	A Prospective Trail of Immunotherapy and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for the Treatment of Metastatic Lung Cancer: SBRT Sensitization of the Programmed Death-1 (PD-1) Effect. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825510">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825510</a>	Nicht E1
194.	NCT03829319	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829319">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829319</a>	Nicht E1
195.	NCT03829332	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Participants With Treatment-naïve, Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Tumors Have a Tumor Proportion Score (TPS) Greater Than or Equal to 1% (LEAP-007). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829332">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829332</a>	Nicht E1
196.	NCT03832348	18-FDG Tumour Metabolism Changes in PDL1 Superior to 50% Stage III/IV Non Small Cell Lung Cancer During First Line Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832348">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832348</a>	Nicht E5
197.	NCT03836352	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Study of an Immunotherapeutic Treatment, DPX-Survivac in Combination With Low Dose Cyclophosphamide and Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced and Recurrent Solid Tumours.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836352">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836352</a>	Nicht E1
198.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841110">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841110</a>	Nicht E5
199.	NCT03846310	A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846310">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03846310</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
200.	NCT03847519	A Phase 1/2, Open-Label Study of ADXS-503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03847519">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03847519</a>	Nicht E5
201.	NCT03849469	A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAb®22841 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469</a>	Nicht E5
202.	NCT03850444	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444</a>	Nicht E1
203.	NCT03861793	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ARTISTRY-2 (001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861793">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861793</a>	Nicht E5
204.	NCT03867175	A Randomized Trial of Consolidative Immunotherapy With vs Without Thoracic Radiotherapy and / or Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) After First-Line Systemic Therapy for Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867175">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867175</a>	Nicht E1
205.	NCT03875092	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875092">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03875092</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
206.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488</a>	Nicht E5
207.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917381">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917381</a>	Nicht E1
208.	NCT03924869	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Unresected Stages I or II Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924869">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924869</a>	Nicht E1
209.	NCT03948763	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study to Assess the Safety and Tolerability of mRNA-5671/V941 as a Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With KRAS Mutant Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, Colorectal Cancer or Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948763">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948763</a>	Nicht E5
210.	NCT03950674	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950674">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950674</a>	Nicht E1
211.	NCT03968419	A Randomized, Open-label, Phase II Study of Canakinumab or Pembrolizumab as Monotherapy or in Combination as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer (CANOPY-N). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03968419">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03968419</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
212.	NCT03970746	An Open-label, Dose-escalation, Phase I/II Study to Assess the Safety, the Tolerability, the Immunogenicity and the Preliminary Clinical Activity of the Therapeutic Cancer Vaccine, PDC*lung01, Associated or Not With Anti-PD-1 Treatment in Patients With Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970746">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970746</a>	Nicht E5
213.	NCT03971474	A Phase II Randomized Study of Ramucirumab Plus MK3475 (Pembrolizumab) Versus Standard of Care for Patients Previously Treated With Immunotherapy for Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (Lung-MAP Non-Matched Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971474">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971474</a>	Nicht E1
214.	NCT03976323	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination With Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants With Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976323">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976323</a>	Nicht E1
215.	NCT03976362	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination With Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab With or Without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976362">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976362</a>	Nicht E1
216.	NCT03976375	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Trial to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Docetaxel in Previously Treated Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Progressive Disease (PD) After Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy (LEAP-008). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976375">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976375</a>	Nicht E1
217.	NCT03991819	Phase I/Ib Study of Binimetinib, a MEK Inhibitor, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03991819">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03991819</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
218.	NCT03996473	An Open-label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Radium-223 Dichloride in Combination With Pembrolizumab in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03996473">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03996473</a>	Nicht E1
219.	NCT04007744	Phase I Trial of Sonidegib and Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007744">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007744</a>	Nicht E5
220.	NCT04027946	A Phase II Study of LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04027946">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04027946</a>	Nicht E5
221.	NCT04032418	Randomized Phase II Study of Pembrolizumab 200mg every 12 Weeks Versus Every 3 Weeks in NSCLC With Clinical Benefit to Pembrolizumab Monotherapy: Multicenter International Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032418">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032418</a>	Nicht E1
222.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032704">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032704</a>	Nicht E1
223.	NCT04032847	An Open-Label, Multi-Centre Phase I/IIa Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Neoantigen Reactive T Cells in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032847">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032847</a>	Nicht E5
224.	NCT04040361	Efficacy and Safety of Neoadjuvant Therapy of Pembrolizumab Combined With Ramucirumab for PD-L1 Positive Stage IB-IIIa Lung Cancer: An Open-label Single-arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04040361">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04040361</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
225.	NCT04042701	A Phase 1b, Multicenter, Two-Part, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), An Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Antibody Drug Conjugate (ADC), In Combination With Pembrolizumab, An Anti-PD-1 Antibody, For Subjects With Locally Advanced/Metastatic Breast Or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042701</a>	Nicht E5
226.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044859">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044859</a>	Nicht E5
227.	NCT04060342	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma, Followed by Basket Expansion of GB1275 With Standard of Care or in Combination With an Anti-PD-1 Antibody in Patients With Specified Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060342">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060342</a>	Nicht E5
228.	NCT04061590	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Pembrolizumab-Based Combination Immunotherapy in the Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04061590">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04061590</a>	Nicht E5
229.	NCT04076228	Immunophenotyping, Molecular Analysis and Functional Characterization of Cluster of Differentiation Expressing Cells and/or Other Immune Populations in Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04076228">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04076228</a>	Nicht E5
230.	NCT04083599	A First-in-Human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of GEN1042 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083599">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083599</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
231.	NCT04093167	A Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II/III Study of CTDNA Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093167">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093167</a>	Nicht E5
232.	NCT04094909	Efficacy and Safety of Rh-endostatin (Endostar) Combined With Platinum-based Doublet Chemotherapy and Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Advanced or Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094909">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04094909</a>	Nicht E5
233.	NCT04107168	An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04107168">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04107168</a>	Nicht E5
234.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136</a>	Nicht E1
235.	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115410">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115410</a>	Nicht E5
236.	NCT04116320	Pilot Evaluation of Focused Ultrasound Ablation and Focused Ultrasound Ablation Plus PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116320">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116320</a>	Nicht E5
237.	NCT04120454	An Investigator-Sponsored Phase 2 Single Arm Trial of Ramucirumab and Pembrolizumab in Patients With EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04120454">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04120454</a>	Nicht E5
238.	NCT04130516	A Multicenter Phase 1-2A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of LNS8801 in Patients With Advanced Cancer With and Without Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130516">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130516</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
239.	NCT04139317	A Randomized, Open Label, Multicenter Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Capmatinib (INC280) Plus Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 $\geq$ 50%. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139317">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139317</a>	Nicht E1
240.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140526">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140526</a>	Nicht E5
241.	NCT04146064	Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146064">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146064</a>	Nicht E5
242.	NCT04148937	A Phase 1 Multicenter Global First in Human Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04148937">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04148937</a>	Nicht E1
243.	NCT04153097	Real World Observational Study of Pembrolizumab for Chinese Advanced NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153097">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153097</a>	Nicht E5
244.	NCT04153734	Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Patients With PD-L1 $\geq$ 50% Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Multicenter Prospective Single Arm Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153734">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153734</a>	Nicht E5
245.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985</a>	Nicht E1
246.	NCT04158700	Phase 1b/2 Study of LY3200882 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158700">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158700</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
247.	NCT04164745	Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164745">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164745</a>	Nicht E5
248.	NCT04165070	KEYMAKER-U01 Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Treatment-Naïve Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165070">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165070</a>	Nicht E5
249.	NCT04165083	KEYMAKER-U01 Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents in Combination With Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients With PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165083">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165083</a>	Nicht E5
250.	NCT04165096	KEYMAKER-U01 Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165096">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165096</a>	Nicht E1
251.	NCT04165798	KEYMAKER-U01 Master Study: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Either Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy or With Pembrolizumab Alone in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165798">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165798</a>	Nicht E5
252.	NCT04166487	Pilot Study of Serial Plasma Genotyping to Guide the Adaptive Treatment of Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166487">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166487</a>	Nicht E5
253.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial TherMotHerapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187872">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187872</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
254.	NCT04194944	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944</a>	Nicht E1
255.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198766">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04198766</a>	Nicht E1
256.	NCT04216316	A Phase IB and Randomized Open-Label Phase II Study of Berzosertib (M6620, VX-970) in Combination With Carboplatin/Gemcitabine/Pembrolizumab in Patients With Chemotherapy-Naïve Advanced Non-Small Cell Lung Cancer of Squamous Cell Histology. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216316">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04216316</a>	Nicht E1
257.	NCT04222972	A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of RET Fusion-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972</a>	Nicht E1
258.	NCT04225117	An Open-label, Multicenter, Multicohort, Phase 2 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors (EV-202). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04225117</a>	Nicht E2
259.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113</a>	Nicht E5
260.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244552">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244552</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
261.	NCT04252365	A Randomized Controlled, Phase II Trial Comparing Sintilimab and Pembrolizumab at First-line Setting in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252365">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252365</a>	Nicht E1
262.	NCT04253964	Phase II Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253964">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253964</a>	Nicht E5
263.	NCT04256707	Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04256707">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04256707</a>	Nicht E2
264.	NCT04262466	Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advance PRAME-Positive Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262466">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262466</a>	Nicht E5
265.	NCT04265534	A Phase 2 Randomized, Multicenter, Double-Blind Study of the Glutaminase Inhibitor Telaglenastat With Pembrolizumab and Chemotherapy Versus Placebo With Pembrolizumab and Chemotherapy in First-Line, Metastatic KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04265534">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04265534</a>	Nicht E1
266.	NCT04266730	Phase I Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Administered Concurrently With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04266730">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04266730</a>	Nicht E5
267.	NCT04267848	Integration of Immunotherapy Into Adjuvant Therapy for Resected NSCLC: ALCHEMIST Chemo-IO (ACCIO). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04267848">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04267848</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
268.	NCT04274907	A Phase 1b Study of Venetoclax in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Previously Untreated NSCLC Whose Tumors Have High PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274907">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274907</a>	Nicht E1
269.	NCT04282044	A Phase 1 Study of the Safety and Efficacy of CRX100 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282044">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282044</a>	Nicht E1
270.	NCT04291755	Development and Analysis of a Sample Bank (Blood, Urine, and Stool) for Cancer Patients, Enabling the Systematic Study of the Effect of Blood, Urinary Tract, and Gut Microbiomes on Response to Treatment. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291755">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291755</a>	Nicht E5
271.	NCT04297605	A Pilot Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04297605">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04297605</a>	Nicht E5
272.	NCT04306900	Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Activity of TTX-030 (Anti-CD39) in Combination With Pembrolizumab or Budigalimab and/or Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306900">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306900</a>	Nicht E5
273.	NCT04317534	A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Pembrolizumab Versus Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-153. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317534">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317534</a>	Nicht E1
274.	NCT04324151	Pembrolizumab Combined With Double Platinum Based Chemotherapy for Potentially Resectable Non-driver Gene Mutation Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324151">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324151</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
275.	NCT04332367	Phase II, Single-Arm Study Of Carboplatin, Weekly Taxane, And Ramucirumab In Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Progressive Disease On Maintenance Pemetrexed And/Or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332367">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332367</a>	Nicht E5
276.	NCT04332653	An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332653">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332653</a>	Nicht E5
277.	NCT04333004	Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333004">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333004</a>	Nicht E5
278.	NCT04336098	A Phase 1 Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336098">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336098</a>	Nicht E5
279.	NCT04339218	Cryoablation in Combination (or Not) With Pembrolizumab and Pemetrexed-carboplatin in First-line Treatment for Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma: A Randomized Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339218">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339218</a>	Nicht E1
280.	NCT04340882	A Phase 2 Study of Docetaxel, Ramucirumab, and Pembrolizumab for Patients With Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340882">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340882</a>	Nicht E5
281.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344795">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344795</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
282.	NCT04355806	A Cohort Study to Evaluate the Impact of Inactivated Trivalent Influenza Vaccine on the Immunogenicity, Safety and Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Receiving PD-1 / PD-L1 Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355806">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355806</a>	Nicht E5
283.	NCT04370587	A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of the Safety and Tolerability of T3011 Administered Via Intratumoral Injection as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370587">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04370587</a>	Nicht E5
284.	NCT04374877	A Phase 1/1b Study of CHS-388 (Formerly Known as SRF388) in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374877">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374877</a>	Nicht E5
285.	NCT04380636	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab With or Without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380636">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380636</a>	Nicht E1
286.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383938">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383938</a>	Nicht E5
287.	NCT04389632	A Phase 1 Study of SGN-B6A in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389632">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389632</a>	Nicht E5
288.	NCT04393883	A Randomized, National Multicenter Clinical Study Comparing Pembrolizumab With Maintenance Therapy Every 3 Weeks and Every 6 Weeks for First-line Treatment of PD-L1 $\geq 1\%$ Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04393883">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04393883</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
289.	NCT04394624	Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Used in Combination With Ramucirumab or Ramucirumab and Pembrolizumab in Metastatic, Non-squamous, Non Small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC) Patients With CEACAM5-positive Tumors, Previously Treated With Platinum-based Chemotherapy and an Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394624">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394624</a>	Nicht E5
290.	NCT04396457	Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of Less Than 50%: CJLSG1901. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04396457">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04396457</a>	Nicht E5
291.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432857">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432857</a>	Nicht E5
292.	NCT04452214	An Open-label, Safety and Tolerability Phase 1b Trial of CAN04, a Fully Humanized Anti-IL1RAP Monoclonal Antibody, and Pembrolizumab in Combination With and Without Carboplatin and Pemetrexed in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452214">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452214</a>	Nicht E5
293.	NCT04460456	A Phase 1/1B, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of SBT6050 Alone and in Combination With PD-1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Expressing HER2. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456</a>	Nicht E5
294.	NCT04465942	Immunotherapy in Lung Cancer: Which Treatment After Immunotherapy Cessation: A Prospective Registry From the European Lung Cancer Working Party. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04465942">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04465942</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
295.	NCT04475939	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease Has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum Based Chemotherapy With Pembrolizumab for Stage IIIB/IIIC or IV Non-Small Cell Lung Cancer (ZEAL-1L). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475939">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475939</a>	Nicht E1
296.	NCT04485013	A Phase 1a/1b Dose Escalation/Expansion Study of TTX-080, an HLA-G Antagonist, as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Cetuximab in Patients With Advanced Solid Refractory/Resistant Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485013">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485013</a>	Nicht E5
297.	NCT04490564	A Clinical Performance Study to Validate the Use of Novel Molecular Diagnostic Assays for the Detection of Cancer Biomarkers in Peripheral Blood and Primary Tumor Tissue of Patients With Recurrent/Metastatic HNSCC, NSCLC or Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04490564">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04490564</a>	Nicht E5
298.	NCT04515979	A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Vactosertib in Combination With Pembrolizumab as a First-line Treatment for Subjects With PD-L1 Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515979">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515979</a>	Nicht E5
299.	NCT04524689	Open-label, Phase 2 Study of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With CEACAM5 Positive Expression Advanced/Metastatic Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524689">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524689</a>	Nicht E5
300.	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526691">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526691</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
301.	NCT04533451	Older Non-Small Cell Lung Cancer Patients ( $\geq 70$ Years of Age) Treated With First-Line MK-3475 (Pembrolizumab)+/- Chemotherapy (Oncologist's/Patient's Choice). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533451">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533451</a>	Nicht E5
302.	NCT04547504	Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 Expression $\geq 50\%$ . ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04547504">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04547504</a>	Nicht E1
303.	NCT04552535	Real-World Effectiveness of Afatinib (Gilotrif) Following Immunotherapy in the Treatment of Metastatic, Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Multi-Site Retrospective Chart Review Study in the U.S.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04552535">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04552535</a>	Nicht E5
304.	NCT04557007	Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Treatment-naive Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557007">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04557007</a>	Nicht E5
305.	NCT04561362	Phase I/II Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Clinical Activity of BT8009 in Patients With Nectin-4 Expressing Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04561362">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04561362</a>	Nicht E5
306.	NCT04571632	A Randomized Phase II Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Intratumoral Avelumab/Ipilimumab Plus CD1c (BDCA-1)+/ CD141 (BDCA-3)+ Myeloid Dendritic Cells in NSCLC Subtitle v3.0: A Randomized Phase II Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Intratumoral Avelumab/Ipilimumab Plus CD1c (BDCA-1)+/CD141 (BDCA-3)+ Myeloid Dendritic Cells in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571632">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04571632</a>	Nicht E1
307.	NCT04581824	A Randomized, Phase 2, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581824">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581824</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
308.	NCT04585035	A Phase 1/2, Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of D-1553 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors With KRasG12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585035">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04585035</a>	Nicht E1
309.	NCT04586465	Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-programmed Cell Death Protein 1 Combination With Chemotherapy for Stage Iia-IIIb Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586465">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586465</a>	Nicht E5
310.	NCT04595734	A Retrospective Study of Clinical Outcomes and Liver-related Toxicity of Patients With Lung Cancer Treated With Immune-checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595734">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595734</a>	Nicht E5
311.	NCT04609566	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04609566">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04609566</a>	Nicht E1
312.	NCT04613596	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613596">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613596</a>	Nicht E1
313.	NCT04619797	A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619797">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04619797</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
314.	NCT04622007	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Tomivosertib in Combination With Anti-PD-(L)1 Therapy in Subjects With NSCLC as First Line Therapy or When Progressing on Single-Agent First-Line Anti PD (L)1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622007">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622007</a>	Nicht E1
315.	NCT04638582	Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab or Pembrolizumab With Histology-Specific Chemotherapy for Operable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638582">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638582</a>	Nicht E2
316.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929</a>	Nicht E5
317.	NCT04670107	The Combination of Anlotinib and Immune Checkpoint Inhibitors for Progressed NSCLC Patients With Multi-line Therapy : a PhaseIB Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04670107">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04670107</a>	Nicht E5
318.	NCT04676412	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Participants With Treatment-naïve, Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Tumors Have a Tumor Proportion Score (TPS) Greater Than or Equal to 1% (LEAP-007). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04676412">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04676412</a>	Nicht E1
319.	NCT04677361	A Pilot Study to Assess the Feasibility of Expanding Marrow Infiltrating Lymphocytes (MILs™) From Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Subsequently the Efficacy and Safety of MILs™ in Combination With Pembrolizumab in Patients With NSCLC and SCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677361">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677361</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
320.	NCT04682431	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY159 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682431">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04682431</a>	Nicht E5
321.	NCT04691375	A Phase 1a/1b Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PY314 as a Single Agent and In Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04691375">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04691375</a>	Nicht E5
322.	NCT04698681	Screening Protocol to Detect Mutation of KEAP1 or NRF2/NFE2L2 Genes in Patients With Stage IV, 1L Non-Small Cell Lung Cancer to Determine Eligibility for the KEAPSAKE Clinical Trial (NCT04265534). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698681">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04698681</a>	Nicht E5
323.	NCT04699123	The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04699123">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04699123</a>	Nicht E5
324.	NCT04701476	An Open Label Phase II Study for the Treatment of Liver Metastatic Colorectal Cancer and Non-Small Cell Lung Cancer With a Combination of TATE (Trans-Arterial Tirapazamine Embolization) and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701476">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04701476</a>	Nicht E1
325.	NCT04716933	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04716933">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04716933</a>	Nicht E1
326.	NCT04720976	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-3312 Based Combination Therapies in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04720976">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04720976</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
327.	NCT04725188	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725188">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725188</a>	Nicht E1
328.	NCT04725331	A Phase I/IIa Study of Intra-tumoral BT-001 (TG6030) Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Cutaneous or, Subcutaneous Lesions or Easily Injectable Lymph Nodes of Metastatic/Advanced Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725331">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725331</a>	Nicht E5
329.	NCT04736173	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Combined With AB154 in Front-Line, PD-L1-High, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04736173">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04736173</a>	Nicht E1
330.	NCT04738487	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 With Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04738487">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04738487</a>	Nicht E1
331.	NCT04746924	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746924">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746924</a>	Nicht E1
332.	NCT04750083	A Phase II/III Study Comparing HX008 (a Humanized Monoclonal Antibody Against PD-1) Plus Chemotherapy With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04750083">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04750083</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
333.	NCT04754815	Phase II Study of Pemetrexed or Nab-paclitaxel With Pembrolizumab in Elderly ( $\geq 75$ Years) Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754815">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754815</a>	Nicht E5
334.	NCT04787042	A First-In-Human Phase 1/2 Open-Label Study of Intravenous ST-067, Subcutaneous ST-067 With or Without Obinutuzumab Pre-Treatment, and ST-067 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04787042">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04787042</a>	Nicht E2
335.	NCT04790682	Liquid Biopsy to predict Responses To First-line immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04790682">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04790682</a>	Nicht E5
336.	NCT04791215	An Observational Study of Circulating Tumor DNA Genetic Alterations in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04791215">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04791215</a>	Nicht E5
337.	NCT04793815	Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Improve Cancer Immunogenicity and Augment Immunotherapy Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793815">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793815</a>	Nicht E5
338.	NCT04807114	A Single-cell Approach to Identify Biomarkers of Efficacy and Toxicity for Immune Checkpoint Blockade in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04807114">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04807114</a>	Nicht E5
339.	NCT04856176	A Phase II Trial of GM-CSF Plus Maintenance Pembrolizumab +/- Pemetrexed After Completion of First Line Chemo-Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With PDL-1 of 1%-49%. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856176">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04856176</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
340.	NCT04866485	An Open-Label, Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK/PD and Preliminary Efficacy of HBM4003 in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04866485">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04866485</a>	Nicht E5
341.	NCT04875585	Phase II Trial Exploring Combined Neoadjuvant Therapy With Pembrolizumab/Lenvatinib and Adjuvant Pembrolizumab in Patients With Surgically Resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04875585">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04875585</a>	Nicht E5
342.	NCT04879316	Analysis of Nutritional Biomarkers to Predict the Efficacy of Immunotherapy by Anti-PD/PDL1 Checkpoints Inhibitors in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879316">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879316</a>	Nicht E5
343.	NCT04879849	An Open-label, Phase 1, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Antitumor Activity of TAK-676 With Pembrolizumab Following Radiation Therapy in the Treatment of Non-small-cell Lung Cancer, Triple-negative Breast Cancer, or Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck That Has Progressed on Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879849">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879849</a>	Nicht E1
344.	NCT04886401	Retrospective Observational Study on Prediction of Response to PD-1 Immunotherapy in Patients With Non Small Cell Lung Cancer Mass Tissue Imaging HyperION™. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886401">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886401</a>	Nicht E5
345.	NCT04892472	EF-36/Keynote B36: A Pilot, Randomized, Open-label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab for First Line Treatment of Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04892472">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04892472</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
346.	NCT04902040	An Open-label, Single-Center, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety of Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Malignancies After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04902040">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04902040</a>	Nicht E1
347.	NCT04909034	A Randomized, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety and Potential Efficacy of MS-20 In Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909034">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909034</a>	Nicht E1
348.	NCT04909684	Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectiveness Of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909684">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909684</a>	Nicht E1
349.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337</a>	Nicht E5
350.	NCT04914897	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Pleural Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04914897">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04914897</a>	Nicht E5
351.	NCT04925986	Phase 2 Trial of Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925986">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925986</a>	Nicht E1
352.	NCT04939701	A Phase 1/2 Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of ASP0739 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors Known to Express NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939701">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939701</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
353.	NCT04951583	Phase II Trial of Fecal Microbial Transplantation in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951583">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951583</a>	Nicht E5
354.	NCT04956640	A Phase 1/2 Study of LY3537982 in Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956640">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956640</a>	Nicht E5
355.	NCT04956692	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants With Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956692">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956692</a>	Nicht E1
356.	NCT04964479	A Randomized, Blind, Parallel Controlled, Multicenter Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus Pembrolizumab Injection as a First-line Treatment on Patient With Advanced NSCLC.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964479">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964479</a>	Nicht E1
357.	NCT04964960	Phase II Investigation of Use of CNS Active Pembrolizumab and Chemotherapy for Asymptomatic Brain Metastasis From Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964960">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964960</a>	Nicht E5
358.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04967417">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04967417</a>	Nicht E5
359.	NCT04977453	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors (Keynote B59). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04977453">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04977453</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
360.	NCT04989322	A Phase 2 Open-label Single-arm Study to Evaluate the Combination of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Targetable Mutation and Failed Standard Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989322">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989322</a>	Nicht E5
361.	NCT04990479	An Open-Label, Multicenter, Non-Randomized, Dose-Confirmation and Cohort-Expansion Phase 1b Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Anti-Tumor Activity of Nous-PEV, With Pembrolizumab, in Patients With Unresectable Stage III / IV Cutaneous Melanoma and With Stage IV NSCLC (PDL1 ≥ 50%). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04990479">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04990479</a>	Nicht E5
362.	NCT04993677	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04993677">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04993677</a>	Nicht E5
363.	NCT04994795	Deep Learning-Enabled Exploration of Predictive Signatures in a Multicenter Retrospective and Prospective Observational Study Allowing the Analysis of the Aggregation of Multimodal Clinical, Biological, Genomic and Radiomics Data Associated With the Response to Treatment and Prognosis of Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994795">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994795</a>	Nicht E5
364.	NCT04998474	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04998474">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04998474</a>	Nicht E5
365.	NCT04999202	An Open-label, Phase 1b, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of the Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibitor (AhRi) BAY 2416964 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04999202">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04999202</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
366.	NCT05008861	Safety of Gut Microbiota Reconstruction Plus PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies to Treat Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05008861">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05008861</a>	Nicht E5
367.	NCT05023837	Evaluation of the Efficacy of Immunotherapy in Uncommon Pathological Types of Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05023837">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05023837</a>	Nicht E5
368.	NCT05042375	A Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-center Phase III Study of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate Versus Pembrolizumab in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05042375">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05042375</a>	Nicht E1
369.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05048797">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05048797</a>	Nicht E1
370.	NCT05059951	ICI-combined Strategies Presented With Promising Efficacy in NSCLC Patients With Non-EGFR Oncogenic Genetic Alterations. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05059951">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05059951</a>	Nicht E5
371.	NCT05061017	Phase IIA Basket Study of Pixatimod (PG545) in Combination With Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and Pixatimod (PG545) in Combination With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05061017">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05061017</a>	Nicht E5
372.	NCT05062980	A Phase 1/2 Open-Label, Dose-Escalation and Clinical Response Study of Quaratusugene Ozeplasmid in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel With or Without Ramucirumab in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05062980">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05062980</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
373.	NCT05064280	Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With TNBC, NSCLC, and Other Tumor Types and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064280">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064280</a>	Nicht E1
374.	NCT05069935	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069935">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05069935</a>	Nicht E5
375.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070247">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05070247</a>	Nicht E5
376.	NCT05077709	A Phase II Multi-Arm (Basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab, as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05077709">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05077709</a>	Nicht E5
377.	NCT05078931	An Open-label, Single-arm Phase II Study of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in PD-L1 Positive Patients With TKI-resistant EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05078931">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05078931</a>	Nicht E5
378.	NCT05081609	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 $\beta/\gamma$ Alone or in Combination With Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081609">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081609</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
379.	NCT05081674	Evaluation of Costs and Outcomes of the Implementation of Treatment Protocol Based on Rational Utilization of Anti-PD1 Agents in Patients With Non-small-cell Lung Cancer in the Brazilian Public Health System. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081674">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081674</a>	Nicht E5
380.	NCT05082610	A Phase 1 Study of HMBD-002-V4C26 (HMBD-002), a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05082610">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05082610</a>	Nicht E5
381.	NCT05085028	A Randomised Open-label Phase III Trial of REDuced Frequency Pembrolizumab immuNothErapy for First-line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Utilising a Novel Multi-arm Frequency-response Optimisation Design. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05085028">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05085028</a>	Nicht E1
382.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086692">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086692</a>	Nicht E2
383.	NCT05096663	A Phase II/III Study of N-803 (ALT-803) Plus Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants With Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy (Lung-MAP Non-Match Sub-Study). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096663">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096663</a>	Nicht E1
384.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098132">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098132</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
385.	NCT05117242	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination Pembrolizumab Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05117242">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05117242</a>	Nicht E1
386.	NCT05127590	A Phase 1b/2, Multicenter, Single Arm Study of RBN-2397 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Lung (SCCL). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05127590">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05127590</a>	Nicht E5
387.	NCT05128487	A Phase 1/2, Open-label Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of NDI-101150 Administered as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128487">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128487</a>	Nicht E2
388.	NCT05141357	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05141357">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05141357</a>	Nicht E5
389.	NCT05171062	Safety and Tolerability of Bexmarilimab Plus Pembrolizumab for Patients With Advanced (Inoperable or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171062">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171062</a>	Nicht E5
390.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05180799">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05180799</a>	Nicht E3
391.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05186974">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05186974</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
392.	NCT05195619	Phase Ib Study to Test the Feasibility and Safety of a Personalized Vaccine in Combination With Low-dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05195619">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05195619</a>	Nicht E5
393.	NCT05207371	Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for Advanced and Relapse NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207371">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207371</a>	Nicht E5
394.	NCT05208762	A Phase 1 Study of SGN-PDL1V in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05208762">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05208762</a>	Nicht E1
395.	NCT05215340	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects With Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS $\geq$ 50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215340">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215340</a>	Nicht E1
396.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574</a>	Nicht E5
397.	NCT05222087	PRIME_LUNG: Primary Radiotherapy In MEtastatic Lung Cancer. A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05222087">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05222087</a>	Nicht E1
398.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05226598">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05226598</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
399.	NCT05226728	Clinical Efficacy and Safety of Individual Pembrolizumab Administration Based on Pharmacokinetic in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single Arm, Exploratory Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05226728">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05226728</a>	Nicht E5
400.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05229614">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05229614</a>	Nicht E5
401.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05234606">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05234606</a>	Nicht E5
402.	NCT05255302	A Phase II-III Randomized Trial Evaluating Maintenance Pembrolizumab (± Pemetrexed) Until Progression Versus Observation (± Pemetrexed) After 6 Months of Platinum-based Doublet Chemotherapy Plus Pembrolizumab Induction Treatment in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05255302">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05255302</a>	Nicht E1
403.	NCT05256381	A Phase 2, Open-label, Single-arm, Multicenter Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced/Refractory Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256381">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256381</a>	Nicht E5
404.	NCT05258279	A Phase II Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab (MK-3475) for Patients With Pretreated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05258279">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05258279</a>	Nicht E5
405.	NCT05260606	Imaging Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer: Prospective Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05260606">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05260606</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
406.	NCT05266846	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Alectinib Failed ALK-rearranged Advanced Lung Adenocarcinoma Patients With Persistent 5'ALK: An Open Label, Single Arm, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05266846">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05266846</a>	Nicht E5
407.	NCT05267366	Phase II Randomized Trial of Carboplatin/Cisplatin+Pemetrexed+PD-1 Inhibitor+/- Bevacizumab in Stage IV Non-squamous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267366">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267366</a>	Nicht E1
408.	NCT05267470	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267470">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267470</a>	Nicht E5
409.	NCT05269381	A Phase I Pilot Study of Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (PNeoVCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269381">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269381</a>	Nicht E5
410.	NCT05273827	Clinical Observation of the Effect of Neoadjuvant Anti-PD-1 Immunotherapy on Perioperative Analgesia and Postoperative Delirium in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05273827">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05273827</a>	Nicht E5
411.	NCT05298423	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab With Pembrolizumab) in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Durvalumab in Participants With Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05298423">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05298423</a>	Nicht E1
412.	NCT05303493	Phase I Trial of Camu Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05303493">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05303493</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
413.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618</a>	Nicht E5
414.	NCT05317858	A Randomized Pivotal Study Assessing the Efficacy of Targeted Blood-brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound During the Standard of Care Treatment of Brain Metastases of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Origin. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05317858">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05317858</a>	Nicht E1
415.	NCT05321212	Efficacy (Systemic and Cerebral) and Safety of PEMbrolizumab PD-L1-positive (More Than 50% of Tumor Cells), Advanced Non-small-cell Lung Cancer : A Study of Real Life in Brittany .. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05321212">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05321212</a>	Nicht E5
416.	NCT05338580	A Multi-center, Open-label Phase II Clinical Trial of TJ271 Injection in Combination With Pembrolizumab in Chinese Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338580">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05338580</a>	Nicht E5
417.	NCT05344209	A Randomized Phase II, Open-label, Multicenter Study Investigating Efficacy and Safety of Pembrolizumab +/- UV1 Vaccination as First Line Treatment in Patients With Inoperable Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05344209">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05344209</a>	Nicht E1
418.	NCT05383716	A Prospective, Single-arm Phase II Trial of Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy (Chemo) in IIa-IIIb NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05383716">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05383716</a>	Nicht E5
419.	NCT05393635	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Feasibility, and Preliminary Efficacy of ITIL-168 With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05393635">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05393635</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
420.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05395052">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05395052</a>	Nicht E5
421.	NCT05415358	A Prospective Study Of Immune Signatures In Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC) Patients At Completion Of Pembrolizumab Either As Monotherapy Or In Combination With Chemotherapy In The First Line Setting. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05415358">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05415358</a>	Nicht E5
422.	NCT05418660	Observational Retro-prospective Study on Programmed Cell Death 1/ Programmed Cell Death Ligand1 (PD1/PDL1) Inhibitors Treatment Duration in Patients With Non Small Cell Lung Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418660">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05418660</a>	Nicht E5
423.	NCT05430009	Phase I Trial of Feasibility and Safety of Liver SBRT in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430009">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430009</a>	Nicht E5
424.	NCT05467748	Phase Ib/II Study of Safety and Efficacy of EZH2 Inhibitor, Tazemetostat, and PD-1 Blockade for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05467748">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05467748</a>	Nicht E5
425.	NCT05469178	Phase 1b/2a Safety and Tolerability Study of Bemcentinib With Pembrolizumab/Carboplatin/Pemetrexed in Subjects With Untreated Advanced or Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Without/With a STK11 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469178">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469178</a>	Nicht E5
426.	NCT05492682	A Study to Evaluate the Safety and Immune Activity of PeptiCRAd-1 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Injectable Solid Tumors in Indications Known to Express NY-ESO-1 and MAGE-A3. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05492682">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05492682</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
427.	NCT05493566	A Biomarker Study of Low-Dose IL-2 Plus Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05493566">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05493566</a>	Nicht E5
428.	NCT05499390	A Randomized Controlled, Multi-center Phase III Clinical Trial of AK112 Versus Pembrolizumab as First-line Treatment for PD-L1-Positive Locally-Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05499390">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05499390</a>	Nicht E1
429.	NCT05501665	SiCARIO (Split Course Adaptive Radioimmunotherapy) for the Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Using Biologically-Adaptive Radiotherapy - A Phase I/II Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501665">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05501665</a>	Nicht E5
430.	NCT05502237	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05502237">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05502237</a>	Nicht E1
431.	NCT05537740	First-in-human Dose-escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Anti-CCR8 Antibody BAY 3375968 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Participants With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05537740">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05537740</a>	Nicht E5
432.	NCT05555732	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05555732">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05555732</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
433.	NCT05565378	A Phase 2, Randomized, Open-label, Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants With Previously Untreated, Locally Advanced/Metastatic, Programmed Death Ligand 1-Selected Non-Small-Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565378">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565378</a>	Nicht E1
434.	NCT05566223	A Phase 1/2 Trial (CheckCell-2) in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Administering Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Which the Gene Encoding CISH Was Inactivated Using the CRISPR/Cas9 System. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05566223">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05566223</a>	Nicht E5
435.	NCT05570825	A Phase 2 Trial of SX-682 and Pembrolizumab in Patients With Treatment Naive Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05570825">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05570825</a>	Nicht E5
436.	NCT05576077	A Phase 1b Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies (STARLING). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576077">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576077</a>	Nicht E2
437.	NCT05578222	Efficacy and Safety of Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Complicated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Prospective, Single-arm, Single-center Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578222">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578222</a>	Nicht E5
438.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05585034">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05585034</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
439.	NCT05589818	A Phase II Study of the Effects of Pembrolizumab on Quality of Life for Patients With Treatment-Naïve, Advanced or Metastatic NSCLC and Poor Performance Status. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05589818">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05589818</a>	Nicht E5
440.	NCT05599789	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel in Previously Treated Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer and Progressive Disease (PD) After Immunotherapy (Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor) Alone or in Combination With Platinum-doublet Chemotherapy (KeyPems-004). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599789">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05599789</a>	Nicht E5
441.	NCT05609578	A Phase 2 Trial of Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05609578">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05609578</a>	Nicht E5
442.	NCT05609968	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater Than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05609968">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05609968</a>	Nicht E1
443.	NCT05613413	LUNG-IST-127: A Pilot Phase II Study of Maintenance Cabozantinib Plus Pembrolizumab (CP) for Patients With Metastatic sqNSCLC With Disease Control Following Induction Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05613413">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05613413</a>	Nicht E5
444.	NCT05614102	An Open-label, Phase 1, First-in-human, Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated or Administered Dose, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tumor Response Profile of the Diacylglycerol Kinase Zeta Inhibitor (DGKzi) BAY 2965501 as Monotherapy, and in Combination, in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05614102">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05614102</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
445.	NCT05617313	A Phase II Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05617313">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05617313</a>	Nicht E5
446.	NCT05627960	FIH Phase 1A /1B Study of AG01 Antibody Against Progranulin/GP88 in Advanced Solid Tumor Malignancies With Expansion Cohorts in Advanced Triple Negative Breast Ca, Hormone Resistant Breast Ca, Non Small Cell Lung Cancer and Mesothelioma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05627960">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05627960</a>	Nicht E5
447.	NCT05633602	Pragmatica-Lung: A Prospective Randomized Study of Ramucirumab (LY3009806; NSC 749128) Plus Pembrolizumab (MK-3475; NSC 776864) Versus Standard of Care for Participants Previously Treated With Immunotherapy for Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633602">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633602</a>	Nicht E1
448.	NCT05653882	An Open-Label Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Activity of AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05653882">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05653882</a>	Nicht E5
449.	NCT05668650	Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) Versus Keytruda® in Subjects With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668650">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05668650</a>	Nicht E1
450.	NCT05669846	Phase II Feasibility Study of Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05669846">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05669846</a>	Nicht E5
451.	NCT05676749	C-TIL051 in Anti-PD1 Resistant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05676749">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05676749</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
452.	NCT05687266	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05687266">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05687266</a>	Nicht E1
453.	NCT05689671	Atezolizumab/Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab/Platinum/Pemetrexed in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05689671">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05689671</a>	Nicht E1
454.	NCT05691829	A Phase II Trial of Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05691829">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05691829</a>	Nicht E5
455.	NCT05692999	Maintenance Pembrolizumab at Usual or Low doSE in Non-squamous Lung Cancer: a Non-inferiority Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05692999">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05692999</a>	Nicht E1
456.	NCT05704985	Dose-finding Phase 1 Trial: Evaluating Safety and Biomarkers Using DK210 (EGFR) for Inoperable Locally Advanced and/or Metastatic EGFR+ Tumors With Progressive Disease Failing Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05704985">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05704985</a>	Nicht E5
457.	NCT05705466	A Two-Part, Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation and Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose Expansion Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Subjects With Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05705466">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05705466</a>	Nicht E1
458.	NCT05709821	IMPORT-201: A Phase 1 First-in-Human Dose Finding/Randomized Phase 2 Study of IMM60 and Pembrolizumab for Advanced Melanoma and Metastatic NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05709821">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05709821</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
459.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714553">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05714553</a>	Nicht E5
460.	NCT05722015	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722015">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722015</a>	Nicht E1
461.	NCT05739006	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BCD-201 (JSC BIOCAD, Russia) and Keytruda® in Patients With Different Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05739006">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05739006</a>	Nicht E1
462.	NCT05740501	Pharmacokinetic Profiling of Pembrolizumab (Keytruda&Reg;) and Nivolumab (Opdiva&Reg;) in Patients With Melanoma and/or Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Validation of a Mass Spectrometry-based Assay. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740501">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740501</a>	Nicht E5
463.	NCT05751187	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Non-Squamous NSCLC Patients With EGFR Exon 20 Insertion Mutation: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05751187">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05751187</a>	Nicht E5
464.	NCT05775289	A Phase II, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Study of Tobemstomig Plus Platinum-Based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05775289">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05775289</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
465.	NCT05777603	Phase I Study of Aerosolized Antibiotics and Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05777603">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05777603</a>	Nicht E5
466.	NCT05782361	A Proof-of-concept Trial With Safety Run of Tepotinib and Pembrolizumab in NSCLC Patients With and Without MET Exon 14 Mutations (POTENT). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05782361">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05782361</a>	Nicht E5
467.	NCT05789082	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Activity, and Pharmacokinetics of Divarasib in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Previously Untreated Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05789082">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05789082</a>	Nicht E1
468.	NCT05791097	AdvanTIG-306: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab (WCD118/BGB-A1217) Combined With Tislelizumab (VDT482/BGB-A317) Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy Versus Placebo Combined With Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Therapy for Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05791097">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05791097</a>	Nicht E1
469.	NCT05792995	Foundation and Clinical About the Expression of PD-1 in Peripheral Blood T Lymphocytes and Its Prediction of Immune Efficacy of Patients With Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05792995">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05792995</a>	Nicht E1
470.	NCT05816252	A Phase II Study of SKB264 as Monotherapy or as Combination Therapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05816252">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05816252</a>	Nicht E1
471.	NCT05834348	Drug Treatment Patterns and Effects for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients In NORway (DELINOR). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834348">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834348</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
472.	NCT05834413	Clinical Study on the Prevention of Driver Gene Negative II-IIIa Lung Cancer Recurrence and Metastasis by Staged Chinese Herbal Medicine Combined With Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834413">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834413</a>	Nicht E1
473.	NCT05846646	Phase 2 Randomized Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of PULSAR-Integrated Radiotherapy + Pembrolizumab or Nivolumab Administered With or Without STING-Agonist IMSA101 in Patients With Oligometastatic NSCLC and RCC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05846646">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05846646</a>	Nicht E2
474.	NCT05860296	An Open-Label, Phase 1b/2a Study of SLC-391, an AXL Inhibitor, in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05860296">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05860296</a>	Nicht E5
475.	NCT05872867	An Open-label, Dose-escalation, Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of WM-A1-3389, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05872867">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05872867</a>	Nicht E2
476.	NCT05877430	Phase 1/2 Open Label, Safety and Preliminary Efficacy Study of a Live Biotherapeutic Product (CJRB-101) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05877430">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05877430</a>	Nicht E1
477.	NCT05879484	A Phase Ib/II Multicenter Study of Front Line Pembrolizumab and Valemetostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05879484">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05879484</a>	Nicht E2
478.	NCT05887492	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of TNG260 as Single Agent and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody In Patients With STK11 Mutated Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05887492">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05887492</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
479.	NCT05894889	Single Cell Analysis of CXCL13+PD1+ CD8 T Cell in Association With Resistance to Pembrolizumab and Chemotherapy Neoadjuvant/Adjuvant of NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894889">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05894889</a>	Nicht E5
480.	NCT05898763	T-cell Epitopes Associated With Impaired Peptide Processing (TEIPP)- Targeting Immunotherapy in Patients With Relapsed Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05898763">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05898763</a>	Nicht E2
481.	NCT05899608	A Randomized, Controlled, Multiregional Phase 3 Study of Ivonescimab Combined With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Combined With Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (HARMONi-3). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05899608">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05899608</a>	Nicht E1
482.	NCT05902260	The Effects of an Oncology Tailored Nutritional Intervention on the Bioavailability and Immune-activity of PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05902260">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05902260</a>	Nicht E5
483.	NCT05908799	Emulation of a Comparative Effectiveness Study of Pembrolizumab and Chemotherapy vs. Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05908799">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05908799</a>	Nicht E5
484.	NCT05920356	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study Evaluating Efficacy of Sotorasib Platinum Doublet Combination Versus Pembrolizumab Platinum Doublet Combination as a Front-Line Therapy in Subjects With Stage IV or Advanced Stage IIIB/C Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancers, Negative for PD-L1, and Positive for KRAS p.G12C (CodeBreaK 202). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05920356">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05920356</a>	Nicht E3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
485.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937906">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05937906</a>	Nicht E2
486.	NCT05979818	Study of Propranolol Hydrochloride in Combination With Sintilimab and Platinum-based Chemotherapy for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (BRIO). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05979818">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05979818</a>	Nicht E2
487.	NCT05984277	A Phase III, Two-Arm, Parallel, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Global Study to Determine the Efficacy of Volrustomig (MEDI5752) Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC).. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05984277">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05984277</a>	Nicht E1
488.	NCT05996263	Prognostic Value of Combined Approach Based on KEAP1/NFE2L2 Mutations and Pre-therapeutic FDG-PET/CT Radiomic Analysis in Advanced Non-small-cell Lung Cancer PDL1 ≥ 50% Treated With Pembrolizumab.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05996263">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05996263</a>	Nicht E5
489.	NCT06000358	The Effect of Combined Cryotherapy and Immunotherapy on Systemic T Cell Changes and Clinical Outcomes in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06000358">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06000358</a>	Nicht E1
490.	NCT06008093	A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy of Durvalumab Plus Tremelimumab Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Non-Squamous Histology Who Have Mutations and/or Co-mutations in STK11, KEAP1, or KRAS (TRITON).. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06008093">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06008093</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
491.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06022757">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06022757</a>	Nicht E2
492.	NCT06028633	Efficacy and Safety of Albumin-bound Paclitaxel-Lenvatinib-Pembrolizumab in Advanced Nonsquamous NSCLC Patients After Progression to First-line Anti-PD-1/L1 Inhibitor With Platinum-doublet Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06028633">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06028633</a>	Nicht E5
493.	NCT06031597	Radiotherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs) as Treatment for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer After Failing Induction Immunotherapy: a Prospective, Real-world Cohort Study.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06031597">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06031597</a>	Nicht E2
494.	NCT06032052	Prospective, Single-arm Phase II Clinical Study of Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06032052">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06032052</a>	Nicht E5
495.	NCT06045767	T-Cell Repertoire Sequencing: Assessing Pembrolizumab Efficacy in Advanced Non-small Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045767">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045767</a>	Nicht E5
496.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047379">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047379</a>	Nicht E2
497.	NCT06049212	Phase 1 Trial of MK-2870 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab ± Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049212">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06049212</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
498.	NCT06052852	A Phase 1/2, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of BDC-3042 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06052852">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06052852</a>	Nicht E2
499.	NCT06054152	Prediction of Immunotherapy Efficacy Based on Transcriptome of CX3CR1+T Cell in Peripheral Blood. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054152">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054152</a>	Nicht E5
500.	NCT06055465	Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan Plus Pembrolizumab in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: an Open-label, Multicenter, Single Arm Phase 2 Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06055465">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06055465</a>	Nicht E2
501.	NCT06077760	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Adjuvant V940 (mRNA-4157) Plus Pembrolizumab Versus Adjuvant Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Resected Stage II, IIIA, IIIB (N2) Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06077760">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06077760</a>	Nicht E3
502.	NCT06096844	A Randomized Phase III Trial of Chemo-Immunotherapy vs Immunotherapy Alone for the Vulnerable Older Adult With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The ACHIEVE Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06096844">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06096844</a>	Nicht E1
503.	NCT06099782	A Phase 2 Study to Evaluate Patient Reported Preference for Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Over Intravenous Pembrolizumab Formulation in Participants With Multiple Tumor Types (MK-3475A-F11). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06099782">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06099782</a>	Nicht E2
504.	NCT06100796	Effect of Diabetes Mellitus on Outcomes and Response Rate in Patients With Advanced NSCLC on Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06100796">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06100796</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
505.	NCT06119581	SUNRAY-01, A Global Pivotal Study in Participants With KRAS G12C-Mutant, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Comparing First-Line Treatment of LY3537982 and Pembrolizumab vs Placebo and Pembrolizumab in Those With PD-L1 Expression $\geq 50\%$ or LY3537982 and Pembrolizumab, Pemetrexed, Platinum vs Placebo and Pembrolizumab, Pemetrexed, Platinum Regardless of PD-L1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06119581">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06119581</a>	Nicht E1
506.	NCT06125197	A Phase I Open-Label, Dose-escalation Trial of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-2 Coding Oncolytic Adenovirus (TILT-123) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Refractory Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06125197">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06125197</a>	Nicht E5
507.	NCT06131398	A Phase 1 First-in-Human Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of AMG 355 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06131398">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06131398</a>	Nicht E2
508.	NCT06142617	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Platinum and Pemetrexed as First Line Therapy in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation and Programmed Cell Death Ligand 1 Expression. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06142617">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06142617</a>	Nicht E1
509.	NCT06151574	Beamion LUNG-2: A Phase III, Open-label, Randomized, Active-controlled, Multi-centre Trial Evaluating Orally Administered BI 1810631 Compared With Standard of Care as First-line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer Harbouring HER2 Tyrosine Kinase Domain Mutations. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06151574">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06151574</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
510.	NCT06159790	A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Compare Efficacy, Safety, and Immunogenicity of GME751 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) and EU-authorized Keytruda® in Adult Participants With Untreated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06159790">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06159790</a>	Nicht E1
511.	NCT06162221	A Platform Study of RAS(ON) Inhibitor Combinations in Patients With RAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06162221">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06162221</a>	Nicht E1
512.	NCT06170788	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of MK-2870 in Combination With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Monotherapy in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 TPS Greater Than or Equal to 50%. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06170788">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06170788</a>	Nicht E1
513.	NCT06173505	A Phase 1b/2, Open-label, Randomized Study of Vudalimab in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06173505">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06173505</a>	Nicht E1
514.	NCT06188208	A Phase 1, Open-Label, 2-Part, Multicenter, First-in-Human Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of the STAT3 Inhibitor VVD-130850 as Single Agent and in Combination With Checkpoint Inhibition in Participants With Advanced Solid and Hematologic Tumors. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06188208">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06188208</a>	Nicht E1
515.	NCT06195527	PEMBRO-K : Evaluation of Pembrolizumab Therapeutic Pharmacological Monitoring Benefit in Non-small Cell Bronchopulmonary Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195527">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195527</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
516.	NCT06205706	Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human, Consecutive-Cohort, Clinical Trial of BI-1910, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2), as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06205706">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06205706</a>	Nicht E1
517.	NCT06212752	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06212752">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06212752</a>	Nicht E1
518.	NCT06216301	LUNAR-2: Pivotal, Randomized, Open-Label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06216301">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06216301</a>	Nicht E1
519.	NCT06219174	Targeting ODC as an Immunotherapeutic Target in STK11 (LKB1) Pathway-Deficient NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06219174">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06219174</a>	Nicht E1
520.	NCT06236438	A Randomized, Phase 2/3 Study to Evaluate the Optimal Dose, Safety, and Efficacy of Livmoniplimab in Combination With Budigalimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Untreated Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06236438">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06236438</a>	Nicht E1
521.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06246110">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06246110</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
522.	NCT06249854	A Multicenter, Open Label, Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Bojungikki-tang and Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06249854">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06249854</a>	Nicht E1
523.	NCT06268613	A Phase I, Randomised, Double-blind, Three-arm, Parallel Group, Multicentre Study to Compare the Pharmacokinetics (PK), Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Pembrolizumab (SB27, European Union [EU] Sourced Keytruda, and the United States of America [US] Sourced Keytruda) in Subjects With Stage II-III A Non-small Cell Lung Cancer Following Complete Resection and Adjuvant Platinum-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06268613">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06268613</a>	Nicht E1
524.	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. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06280196">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06280196</a>	Nicht E1
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
525.	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004391-19</a>	Nicht E1
526.	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25</a>	Nicht E1
527.	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
528.	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000575-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000575-27</a>	Nicht E1
529.	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003694-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003694-15</a>	Nicht E1
530.	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001080-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001080-36</a>	Nicht E2
531.	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002241-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002241-55</a>	Nicht E5
532.	2015-003928-31	A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients with Advanced Solid Malignancies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003928-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003928-31</a>	Nicht E2
533.	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000229-38</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
534.	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005156-94</a>	Nicht E1
535.	2016-004678-16	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004678-16</a>	Nicht E5
536.	2019-003474-35	A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab with or without Chemotherapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003474-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003474-35</a>	Nicht E2
537.	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005042-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005042-37</a>	Nicht E5
538.	2016-003609-32	A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003609-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003609-32</a>	Nicht E2
539.	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS $\geq$ 50%) (KEYNOTE-598). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004364-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004364-20</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
540.	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001810-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001810-27</a>	Nicht E1
541.	2017-005076-26	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005076-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005076-26</a>	Nicht E2
542.	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 $\geq 50\%$ . EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001041-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001041-27</a>	Nicht E1
543.	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004188-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004188-11</a>	Nicht E1
544.	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003134-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003134-85</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
545.	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000139-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000139-28</a>	Nicht E1
546.	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein efitilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD- 1 antagonist). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001994-25</a>	Nicht E1
547.	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001547-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001547-32</a>	Nicht E1
548.	2018-001517-32	An Adaptive Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 (bitrafusp alfa) versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001517-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001517-32</a>	Nicht E1
549.	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000714-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000714-37</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
550.	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001608-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001608-12</a>	Nicht E5
551.	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002598-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002598-22</a>	Nicht E5
552.	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003824-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003824-35</a>	Nicht E1
553.	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a tumor proportion score (TPS) greater than or equal to 1% (LEAP-007). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003794-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003794-98</a>	Nicht E1
554.	2019-002013-20	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002013-20</a>	Nicht E5
555.	2018-003402-63	First-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1046 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003402-63</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
556.	2018-004320-11	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Medically Inoperable Stages I or IIA Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004320-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004320-11</a>	Nicht E1
557.	2018-004813-42	A randomized, open-label, phase II study of canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in subjects with resectable non-small cell lung cancer (CANOPY-N). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004813-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004813-42</a>	Nicht E1
558.	2018-002382-19	An open-label, dose-escalation, phase I/II study to assess the safety, the tolerability, the immunogenicity and the preliminary clinical activity of the therapeutic cancer vaccine, PDC*lung01, associated or not with anti-PD-1 treatment in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002382-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002382-19</a>	Nicht E5
559.	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004720-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004720-11</a>	Nicht E1
560.	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004721-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004721-88</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
561.	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003791-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003791-12</a>	Nicht E1
562.	2018-003704-39	An open-label, multicenter, Phase 1/2 study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003704-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003704-39</a>	Nicht E1
563.	2018-001005-85	An open label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with advanced non-small cell lung cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001005-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001005-85</a>	Nicht E5
564.	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety and anti-tumor activity of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003716-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003716-47</a>	Nicht E5
565.	2019-002660-27	A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq$ 50% . EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002660-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002660-27</a>	Nicht E1
566.	2020-001626-56	Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents with Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy in Treatment Naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001626-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001626-56</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
567.	2020-001627-14	KEYMARKER-U01 Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients with PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001627-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001627-14</a>	Nicht E5
568.	2020-001629-29	Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study with Rolling Arms of Investigational Agents in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with anti-PD-(L)1 Therapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001629-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001629-29</a>	Nicht E1
569.	2019-001979-36	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001979-36</a>	Nicht E1
570.	2019-002463-10	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002463-10</a>	Nicht E1
571.	2019-003237-41	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003237-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003237-41</a>	Nicht E1
572.	2020-003101-58	A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003101-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003101-58</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
573.	2020-002851-39	A PHASE II/III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TIRAGOLUMAB IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PEMETREXED AND CARBOPLATIN/CISPLATIN IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002851-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002851-39</a>	Nicht E1
574.	2020-004034-38	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004034-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004034-38</a>	Nicht E1
575.	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of metastatic/advanced solid tumors.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000505-80">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000505-80</a>	Nicht E5
576.	2020-003562-39	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Monotherapy Compared to Standard Chemotherapy or Zimberelimab Combined with AB154 in Front-Line, PD-L1-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003562-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003562-39</a>	Nicht E1
577.	2020-004049-35	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004049-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004049-35</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
578.	2020-004985-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004985-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004985-21</a>	Nicht E1
579.	2020-000493-15	Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000493-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000493-15</a>	Nicht E1
580.	2020-005331-78	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005331-78</a>	Nicht E5
581.	2020-002729-27	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002729-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002729-27</a>	Nicht E1
582.	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002037-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002037-42</a>	Nicht E5
583.	2021-000634-33	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000634-33</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
584.	2021-001928-17	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001928-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001928-17</a>	Nicht E1
585.	2021-004280-27	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004280-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004280-27</a>	Nicht E1
586.	2021-002555-10	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS $\geq$ 50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (Tropion-Lung08). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002555-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002555-10</a>	Nicht E1
587.	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: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006044-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006044-27</a>	Nicht E1
588.	2021-005774-25	A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005774-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005774-25</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
589.	2021-005135-23	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005135-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005135-23</a>	Nicht E1
590.	2019-003806-28	Phase 1b/2a safety and tolerability study of bemcentinib with pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed in subjects with untreated advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) without/with a STK11 mutation. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003806-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003806-28</a>	Nicht E5
591.	2022-000578-25	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000578-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000578-25</a>	Nicht E1
592.	2021-005115-32	A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005115-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005115-32</a>	Nicht E1
593.	2022-000836-49	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000836-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000836-49</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
594.	2021-004606-21	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004606-21</a>	Nicht E1
595.	2022-003048-28	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, ACTIVITY, AND PHARMACOKINETICS OF DIVARASIB IN COMBINATION WITH OTHER ANTI-CANCER THERAPIES IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH A KRAS G12C MUTATION. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003048-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003048-28</a>	Nicht E1
596.	2014-003090-42	REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003090-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003090-42</a>	Nicht E1
597.	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003673-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003673-42</a>	Nicht E1
598.	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005118-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005118-49</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
599.	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005614-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005614-29</a>	Nicht E1
600.	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001123-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001123-22</a>	Nicht E1
601.	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41</a>	Nicht E1
602.	2015-004260-10	<sup>89</sup> Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004260-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004260-10</a>	Nicht E1
603.	2016-000857-11	A Phase II study of Switch Maintenance Pembrolizumab in patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who do not progress after First Line Platinum Doublet Chemotherapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000857-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000857-11</a>	Nicht E1
604.	2016-001252-22	Pembrolizumab (MK-3475) as maintenance unresectable stage III NSCLC after chemo-radiotherapy (MP-LALC-Maintenance Pembrolizumab in Locally Advanced Lung Cancer). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001252-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001252-22</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
605.	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002718-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002718-32</a>	Nicht E1
606.	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003819-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003819-36</a>	Nicht E2
607.	2016-004289-25	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004289-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004289-25</a>	Nicht E1
608.	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004353-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004353-32</a>	Nicht E1
609.	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000105-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000105-20</a>	Nicht E2
610.	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000300-26</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
611.	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001111-36</a>	Nicht E5
612.	2017-001664-37	A randomized phase 2 study comparing immunotherapy with chemotherapy in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001664-37</a>	Nicht E1
613.	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001841-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001841-28</a>	Nicht E1
614.	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002474-39</a>	Nicht E1
615.	2017-002841-31	Phase II study to test Pembrolizumab (MK-3475) in first line treatment of advanced NSCLC patients with PD-L1 low tumors (<50%)_ PEOPLE TRIAL (Pembrolizumab in Pd-L1 low Expressors). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002841-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002841-31</a>	Nicht E5
616.	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003947-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003947-39</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
617.	2017-005142-29	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005142-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-005142-29</a>	Nicht E1
618.	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001316-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001316-29</a>	Nicht E1
619.	2018-001400-11	A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation (CodeBreaK 100). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001400-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001400-11</a>	Nicht E1
620.	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003352-20</a>	Nicht E2
621.	2018-003949-42	A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003949-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003949-42</a>	Nicht E1
622.	2018-004888-31	Long-Term Follow-Up (LTFU) of Participants Treated with GSK Adoptive Cell Therapies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004888-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004888-31</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
623.	2019-001923-11	Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL1 Antibodies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001923-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001923-11</a>	Nicht E1
624.	2019-002261-35	“Phase I/II, Multicenter, Open-label, Clinical and Pharmacokinetic Study of Lurbinectedin (PM01183) in Combination with Pembrolizumab in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer (the LUPER study).”. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002261-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002261-35</a>	Nicht E1
625.	2019-002743-26	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002743-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002743-26</a>	Nicht E1
626.	2019-003616-31	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib (MK-7339), Compared to Concurrent Chemoradiation Therapy Alone in Participants with Newly Diagnosed Treatment Naïve Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003616-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003616-31</a>	Nicht E1
627.	2019-003668-32	A randomized phase II clinical trial of SBRT and systemic pembrolizumab with or without intratumoral avelumab/ipilimumab plus CD1c (BDCA-1)+/ CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells in NSCLC. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003668-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003668-32</a>	Nicht E1
628.	2019-003703-35	A Phase 1/2 Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003703-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003703-35</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
629.	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced-stage, relapsed/refractory cancer (EVICTION Study). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003847-31</a>	Nicht E1
630.	2019-004046-16	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004046-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004046-16</a>	Nicht E1
631.	2019-004706-10	A Phase I/II, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF1001 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004706-10</a>	Nicht E1
632.	2020-000035-50	Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSQ NSCLC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000035-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000035-50</a>	Nicht E1
633.	2020-001097-29	Rescue by radiotherapy and anti-CTLA4/PD-1 after failure of anti-PD-1 therapy in metastatic NSCLC patients, a proof-of-concept study.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001097-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001097-29</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
634.	2020-002202-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002202-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002202-20</a>	Nicht E1
635.	2020-002327-11	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002327-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002327-11</a>	Nicht E1
636.	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression $\geq 50\%$ on tumor cells. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002626-86</a>	Nicht E1
637.	2020-003433-37	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL PHASE 2/3 STUDY COMPARING COBOLIMAB + DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOSTARLIMAB + DOCETAXEL TO DOCETAXEL ALONE IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE PROGRESSED ON PRIOR ANTI-PD-(L)1 THERAPY AND CHEMOTHERAPY (COSTAR LUNG). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003433-37</a>	Nicht E1
638.	2020-003680-25	Immune checkpoint inhibitors and Carbon iON radiotherapy In solid Cancers with stable disease (ICONIC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003680-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003680-25</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
639.	2020-004325-23	A Phase 1b/2 Study of TAK-981 Plus Pembrolizumab to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of the Combination in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004325-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004325-23</a>	Nicht E1
640.	2020-004707-13	Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004707-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004707-13</a>	Nicht E2
641.	2020-004834-39	Phase 2 trial of Translational approach to first line cHemo-immunotherapy followed by maintenance with pembrolizumab and olaparib in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004834-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004834-39</a>	Nicht E1
642.	2020-005230-15	A Phase II study of pembrolizumab, lenvatinib and chemotherapy combination in first line extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005230-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005230-15</a>	Nicht E1
643.	2020-005562-34	Integrative analysis of the tumor microenvironment and optimization of the immunotherapy duration in non-small cell lung cancer patients. OPTIMUNE-LUNG study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005562-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005562-34</a>	Nicht E1
644.	2021-000615-23	Randomized phase III trial of standard immunotherapy (IO) by checkpoint inhibitors, versus reduced dose intensity of IO in patients with metastatic cancer in response after 6 months of standard IO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000615-23</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
645.	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001329-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001329-29</a>	Nicht E1
646.	2021-002453-28	First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002453-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002453-28</a>	Nicht E1
647.	2021-003026-69	A Phase II Multi-Arm (basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination with Pembrolizumab, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (SCCHN), or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (mUBC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003026-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003026-69</a>	Nicht E1
648.	2021-003166-12	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003166-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003166-12</a>	Nicht E1
649.	2021-003266-13	A PHASE 2 RANDOMISED OPEN TWO-ARM STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY COMBINED WITH EXTENSIVE RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003266-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003266-13</a>	Nicht E1
650.	2021-003829-30	A Phase 1b/2, multicenter, single arm study of RBN-2397 in combination with pembrolizumab in patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung (SCCL). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003829-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003829-30</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
651.	2021-004564-94	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004564-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004564-94</a>	Nicht E1
652.	2021-005729-25	A Randomized Phase II, Open-label, Multicenter Study Investigating Efficacy and Safety of anti-PD-1/PD-L1 treatment +/- UV1 vaccination as first line treatment in patients with inoperable advanced or metastatic non-small cell lung cancer (the LUNGVAC-study). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005729-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005729-25</a>	Nicht E1
653.	2022-001440-18	A PHASE II, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, CONTROLLED STUDY OF RO7247669 PLUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001440-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001440-18</a>	Nicht E1
654.	2022-001975-15	The effect of extra hydration on kidney function during carboplatinpemetrexed-pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001975-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001975-15</a>	Nicht E1
655.	2022-003662-21	Clinical and Immunologic Activity of Nemvaleukin Alfa With a Less Frequent IV Dosing Schedule as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and Impact on Tumor Microenvironment in Solid Tumor Patients (ARTISTRY-3). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)</b>			
656.	NCT01840579	A Phase I Study of MK-3475 Alone in Subjects With Advanced Solid Tumors and in Combination With Platinum-Doublet Chemotherapy or Immunotherapy in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/Extensive-Disease Small Cell Lung Cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01840579</a>	Nicht E2
657.	NCT01905657	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) Versus Docetaxel in Previously Treated Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905657">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01905657</a>	Nicht E1
658.	EUCTR2012-004391-19-CZ	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ</a>	Nicht E1
659.	NCT02007070	An Open-label, Non-randomized, Multi-center Phase Ib Study of MK-3475 in Subjects With PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007070</a>	Nicht E5
660.	NCT02043665	A Phase 1, Dose-finding and Signal-seeking Study of the Safety & Efficacy of Intravenous CAVATAK® Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Late Stage Solid Tumours (VLA-009 STORM / KEYNOTE-200). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043665</a>	Nicht E5
661.	NCT02085070	A Phase 2 Study of MK-3475 in Patients With Metastatic Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
662.	NCT02220894	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220894">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220894</a>	Nicht E1
663.	EUCTR2014-001473-14-SE	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) - OS study of Pembrolizumab vs. SOC in 1L subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001473-14-SE</a>	Nicht E1
664.	NCT02316002	Phase II Study of Pembrolizumab After Curative Intent Treatment for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316002</a>	Nicht E5
665.	NCT02346955	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Escalation Study of CM-24 (MK-6018) as Monotherapy and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955</a>	Nicht E5
666.	NCT02364609	A Phase I/Ib Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) and Afatinib in EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364609</a>	Nicht E3
667.	NCT02376699	A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study of SEA-CD40 in Adult Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
668.	NCT02382406	A Phase I/II Study of Carboplatin/Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382406</a>	Nicht E5
669.	NCT02437136	A Phase 1b/2, Open-label, Dose Escalation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, With Expansion Cohorts in Patients With Non-small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136</a>	Nicht E2
670.	NCT02439450	A Phase 1b/2 Study of Viagenpumatulcel-L (HS-110) in Combination With Multiple Treatment Regimens in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (The "DURGA" Trial). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439450</a>	Nicht E5
671.	NCT02444741	Phase I/II Trial of MK-3475 and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02444741</a>	Nicht E1
672.	NCT02451930	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study With an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab With Pembrolizumab in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451930</a>	Nicht E1
673.	NCT02452424	Phase 1/2a Study of Double-Immune Suppression Blockade By Combining a CSF1R Inhibitor (PLX3397) With An Anti-PD-1 Antibody (Pembrolizumab) To Treat Advanced Melanoma And Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
674.	NCT02475213	A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213</a>	Nicht E1
675.	NCT02492568	Randomized Phase II, 2-arm Study of Pembrolizumab After High Dose Radiation (SBRT) Versus Pembrolizumab Alone in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02492568</a>	Nicht E1
676.	NCT02504372	A Randomized, Phase 3 Trial With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo for Patients With Early Stage NSCLC After Resection and Completion of Standard Adjuvant Therapy (PEARLS). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504372">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504372</a>	Nicht E1
677.	EUCTR2015-000575-27-IE	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) - PEARLS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-IE</a>	Nicht E1
678.	EUCTR2015-000575-27-PT	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) - PEARLS. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-PT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000575-27-PT</a>	Nicht E1
679.	NCT02511184	A PHASE 1B STUDY OF CRIZOTINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB (MK-3475) IN PATIENTS WITH UNTREATED ADVANCED ALK-TRANSLOCATED NON SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511184</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
680.	NCT02563548	A Phase 1B Open-Label Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) Combined With Pembrolizumab in Subjects With Selected Hyaluronan-High Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02563548</a>	Nicht E1
681.	NCT02564380	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02564380</a>	Nicht E1
682.	NCT02575404	Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404</a>	Nicht E1
683.	NCT02578680	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578680</a>	Nicht E1
684.	NCT02581943	Immune Response in Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Performance Status of 2 Treated With a Combination of Pembrolizumab and Low Dose Weekly Carboplatin/Paclitaxel. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581943</a>	Nicht E1
685.	NCT02591615	Randomized Phase II Trial Evaluating the Optimal Sequencing of PD-1 Inhibition With Pembrolizumab (MK-3475) and Standard Platinum-based Chemotherapy in Patients With Chemotherapy Naive Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591615</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
686.	NCT02621398	Moving PD-1 Blockade With Pembrolizumab Into Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621398</a>	Nicht E5
687.	NCT02638090	A Phase I/II Study of Pembrolizumab and Vorinostat in Patients With Immune Therapy Naïve and Immune Therapy Pretreated Stage IV NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638090</a>	Nicht E1
688.	NCT02658097	A Phase II Trial of Pembrolizumab Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658097</a>	Nicht E1
689.	NCT02661100	A Phase I/II Trial of CDX-1401 (a Vaccine Consisting of a Human Monoclonal Antibody Specific for DEC-205, Fused to Full-length Tumor Antigen NY-ESO-1) in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100</a>	Nicht E5
690.	NCT02681549	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab Plus Bevacizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer With Untreated Brain Metastases. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549</a>	Nicht E1
691.	NCT02684461	Phase II Trial of Sequential Consolidation With Pembrolizumab Followed by Nab-paclitaxel After Standard First-Line Induction Chemotherapy in Advanced NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684461</a>	Nicht E1
692.	NCT02705820	A Phase II Study of Switch Maintenance Pembrolizumab in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who do Not Progress After First Line Platinum Doublet Chemotherapy. (SWIPE). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705820</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
693.	NCT02713529	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713529</a>	Nicht E2
694.	EUCTR2016-001080-36-BE	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001080-36-BE</a>	Nicht E2
695.	NCT02733159	A Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733159</a>	Nicht E5
696.	EUCTR2015-002241-55-GB	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2 - A phase II trial of pembrolizumab in NSCLC PS2 patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002241-55-GB</a>	Nicht E5
697.	NCT02758587	A Phase I/IIA Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Activity of the Combination of FAK (Defactinib) and PD-1 (Pembrolizumab) Inhibition in Patients With Advanced Solid Malignancies (FAK-PD1). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758587</a>	Nicht E2
698.	NCT02760225	<sup>89</sup> Zr-pembrolizumab-PET Imaging in Patients With Locally Advanced or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225</a>	Nicht E5
699.	NCT02775435	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775435</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
700.	EUCTR2016-000229-38-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) - Carboplatin & paclitaxel with/without pembrolizumab in metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000229-38-DE</a>	Nicht E1
701.	NCT02779751	A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab for Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02779751</a>	Nicht E1
702.	EUCTR2015-005156-94-BE	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005156-94-BE</a>	Nicht E1
703.	NCT02824965	A Phase I/II Open-label Trial of Intravenous CAVATAK <sup>TM</sup> in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Advanced NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824965</a>	Nicht E5
704.	NCT02835690	An Open-label, Randomized Phase I Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02835690</a>	Nicht E1
705.	NCT02840994	A Phase 1 Trial of CV301 in Combination With Anti- PD-1 Therapy in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840994</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
706.	NCT02858869	Pilot Study of Pembrolizumab and Stereotactic Radio-Surgery (SRS) for Patients With Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Brain Metastases (BM). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869</a>	Nicht E5
707.	NCT02879760	A Phase 1/2 Trial of MG1 Maraba Expressing MAGE-A3 (MG1-MAGEA3), With Adenovirus Vaccine Expressing MAGE-A3 (Ad-MAGEA3), in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879760</a>	Nicht E1
708.	NCT02879994	A Phase II Study of Pembrolizumab in EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naïve Treatment Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879994</a>	Nicht E5
709.	NCT02922764	A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Expansion in Select Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922764">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922764</a>	Nicht E5
710.	NCT02949843	Phase II Pilot Study Evaluating Strategies to Overcome Resistance at the Time of Progression for Patients With Non-small Cell Lung Cancers Harboring Major Oncogenic Drivers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949843</a>	Nicht E1
711.	NCT02963610	A Phase I Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Relapsed and/or Refractory Solid Tumors With Phase II Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963610</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
712.	NCT02987998	A Phase I Safety and Feasibility Study of Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in Resectable Stage 3A Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987998</a>	Nicht E5
713.	NCT02998567	HyPeR: A Phase 1, Dose Escalation Study of Guadecitabine /ASTX727 in Combination With Pembrolizumab (MK3475) in Patients With Refractory Solid Tumours. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998567">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998567</a>	Nicht E5
714.	NCT03003468	A Phase Ib/II Study of Anti-PD-1 Antibody Pembrolizumab and Imprime PGG for Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on First-Line Therapy: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN15-017. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003468</a>	Nicht E1
715.	NCT03049618	A Phase IIa Trial of sEphB4-HSA in Combination With Anti PD-1 Antibody (Pembrolizumab, MK3475) in Patients With Non-small Cell Lung and Head/Neck Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03049618</a>	Nicht E5
716.	NCT03050060	ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060</a>	Nicht E5
717.	NCT03053856	Phase II, Single-arm Study of Adjuvant Pembrolizumab in N2 Positive Non-small Cell Lung Cancer Treated With Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Curative Resection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053856</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
718.	NCT03065764	89Zirconium-labeled Pembrolizumab as Predictive Imaging Biomarker of Response and Toxicity in Pembrolizumab Treated Patients With Non-small-cell Lung Cancer - a Feasibility Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03065764</a>	Nicht E1
719.	NCT03085914	A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors (ECHO-207/KEYNOTE-723). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03085914</a>	Nicht E5
720.	NCT03087760	Phase II Trial of Consolidation Pembrolizumab After Concurrent Chemotherapy and Proton Reirradiation for Thoracic Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087760</a>	Nicht E5
721.	NCT03137771	Maintenance Systemic Therapy Versus Local Consolidative Therapy (LCT) Plus Maintenance Systemic Therapy for Limited Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Randomized Phase II/III Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137771">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137771</a>	Nicht E1
722.	NCT03138889	A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Safety and Preliminary Efficacy of Combined Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138889</a>	Nicht E2
723.	NCT03157089	LUX-Lung IO: A Phase II, Open Label, Non-randomised Study of Afatinib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157089</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
724.	NCT03166254	Pilot Feasibility Study of the Combination of a Personalized Therapeutic Anti-tumor Vaccine With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer and Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03166254</a>	Nicht E1
725.	NCT03184571	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03184571</a>	Nicht E2
726.	EUCTR2016-003609-32-ES	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003609-32-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003609-32-ES</a>	Nicht E2
727.	EUCTR2016-003609-32-NO	A Phase II Multi-Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003609-32-NO">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003609-32-NO</a>	Nicht E2
728.	NCT03197467	Neoadjuvant Anti PD-1 Immunotherapy in Resectable Non-small Cell Lung Cancer [NEOMUN]. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197467</a>	Nicht E5
729.	NCT03217071	PembroX: Enhancing the Immunogenicity of Non-Small Cell Lung Cancer With Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiotherapy Delivered in the Preoperative Window, A Randomized Phase II Study With Correlative Biomarkers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03217071</a>	Nicht E2
730.	NCT03224871	UCDCC#269: A Pilot Study of Interlesional IL-2 and Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Are Refractory to PD 1 / PD L1 Blockade.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224871</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
731.	NCT03228667	QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E5
732.	NCT03229278	A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278</a>	Nicht E5
733.	NCT03233724	Phase I/II Evaluation of Oral Decitabine/Tetrahydrouridine as Epigenetic Priming for Pembrolizumab Immune Checkpoint Blockade in Inoperable Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers, Esophageal Carcinomas, or Pleural Mesotheliomas. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03233724</a>	Nicht E1
734.	NCT03236935	Phase Ib Trial of L-NMMA in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Classical Hodgkin Lymphoma, Urothelial Carcinoma, Cervical Cancer, Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Hepatocellular Carcinoma, Merkel Cell Carcinoma, Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma, Renal Cell Carcinoma, Small Cell Lung Cancer, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Cancer, or for the Treatment of Adult Patients With Unresectable or Metastatic Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935</a>	Nicht E5
735.	NCT03242915	Phase II Multi-center Study of Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Doublet Chemotherapy in NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer) Patients With Targetable Genetic Alterations in Their Tumor Previously Treated With Appropriate Targeted Agents With Progressive Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03242915</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
736.	NCT03245177	A Phase I Study of Pembrolizumab Anti PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245177</a>	Nicht E5
737.	NCT03257722	A Phase Ib /II Trial of Pembrolizumab and Idelalisib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257722</a>	Nicht E1
738.	NCT03265080	A Phase 1 Dose-Escalation Study of ADXS-NEO Expressing Personalized Tumor Antigens, Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080</a>	Nicht E1
739.	NCT03293680	Survival, Quality of Life and Self-reported Outcomes of Elderly Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab (MK-3475) in the First Line Setting. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293680</a>	Nicht E5
740.	NCT03299088	A Phase Ib Trial of Pembrolizumab (MK-3475) and Trametinib Focused on Advanced KRAS Mutant Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299088</a>	Nicht E1
741.	EUCTR2016-004364-20-IE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS = 50%) (KEYNOTE-598) - Phase 3 1L Study of Pembrolizumab ± Ipilimumab in NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004364-20-IE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
742.	NCT03307759	Sequencing of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Combination With PD-1 Blockade Using Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307759</a>	Nicht E1
743.	NCT03311672	T-Cell PET Imaging With [18F]F-AraG and Radiomics to Guide Combined Radiation and Systemic Immune Modulating Therapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311672</a>	Nicht E5
744.	EUCTR2017-001810-27-DE	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-DE</a>	Nicht E1
745.	EUCTR2017-001810-27-ES	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 3 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-ES</a>	Nicht E1
746.	EUCTR2017-001810-27-GB	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-GB</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
747.	EUCTR2017-001810-27-HU	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 32Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-HU</a>	Nicht E1
748.	EUCTR2017-001810-27-IE	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - Phase 2 Study of Pembrolizumab/Epacadostat/Chemotherapy in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001810-27-IE</a>	Nicht E1
749.	NCT03325166	The Use of Perfusion MRI Using Ferumoxytol and Small Molecular Weight Gadolinium (Gd) Agents to Assess Response to Pembrolizumab in Brain Metastases and Systemic Lesions in NSCLC: A Comparison of Imaging Modalities to Address Brain Metastases, Pseudoprogression, and Systemic Lesion Tumor Flare (Neuro-Check Pilot). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325166</a>	Nicht E5
750.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950</a>	Nicht E5
751.	NCT03373955	A Prospective Study of Constructing Immune Repertoire Using Next-generation Sequencing (NGS) to Monitor the Therapeutic Effect in NSCLC Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03373955</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
752.	NCT03379441	A Randomized Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Maintenance Therapy in Patients With Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer Treated With Definitive Chemo-radiotherapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379441</a>	Nicht E1
753.	NCT03382899	A Randomized Phase 2 Trial of AM0010 in Combination With Pembrolizumab vs. Pembrolizumab Alone as First-Line (1L) Therapy in Patients With Stage IV / Metastatic Wild Type (WT) Non-Small Cell Lung Cancer and Tumors With High Expression of PD-L1 (> 50%). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03382899</a>	Nicht E1
754.	NCT03396497	A Multicenter, Open-Label Study of LYC-55716 in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396497</a>	Nicht E1
755.	NCT03411473	A Phase IIa Open-Label Trial of AGEN1884 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Chemotherapy Naïve, PD-L1 High, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411473</a>	Nicht E1
756.	NCT03412877	A Phase II Study Using the Administration of Autologous T-Cells Genetically Engineered to Express T-Cell Receptors Reactive Against Neoantigens in Patients With Metastatic Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412877</a>	Nicht E1
757.	NCT03417882	A Pilot, Open-Label, Multi-Center, Multi-Dose Study of GRN-1201 Added to Pembrolizumab in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer With High PD-L1 Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417882</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
758.	NCT03425006	Phase II Study of Pembrolizumab and Itacitinib (INCB039110) for First Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing PD-L1. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425006</a>	Nicht E1
759.	NCT03436056	Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiotherapy In Metastatic Non-small-cell lung Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436056</a>	Nicht E1
760.	NCT03446911	Combining SBRT and Immunotherapy in Early Stage NSCLC Patients Planned for Surgery: Exploring Safety and Immunological Proof of Principle.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03446911</a>	Nicht E2
761.	NCT03447678	Phase II Study to Test Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Advanced NSCLC Patients With PD-L1 Low Tumors (<50%)_ PEOPLE TRIAL (Pembrolizumab in Pd-L1 Low Expressors).. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447678</a>	Nicht E5
762.	NCT03454451	A PHASE 1/1b MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE HUMANIZED ANTI-CD73 ANTIBODY, CPI-006, AS A SINGLE AGENT OR IN COMBINATION WITH CIFORADENANT, WITH PEMBROLIZUMAB, AND WITH CIFORADENANT PLUS PEMBROLIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH ADVANCED CANCERS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451</a>	Nicht E1
763.	NCT03474497	UCDCC#272: A Phase I/II Study of Intralesional IL-2, Hypofractionated Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Standard-of-Care PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
764.	NCT03476681	Phase 1/2 With Expansion Cohorts in a Study of NEO-201 in Adults With Chemo-Resistant Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476681">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476681</a>	Nicht E5
765.	NCT03485209	Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485209">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485209</a>	Nicht E2
766.	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391</a>	Nicht E1
767.	EUCTR2017-001041-27-NL	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 =50%. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001041-27-NL</a>	Nicht E1
768.	NCT03515837	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03515837</a>	Nicht E1
769.	EUCTR2017-004188-11-SE	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789) - Pemetrexed+Platinum Chemotherapy with/ without MK-3475 in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004188-11-SE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
770.	NCT03516981	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab-(MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516981</a>	Nicht E1
771.	NCT03520686	QUILT 2.023: A Phase 3, Open-Label, 3-Cohort Randomized Study of N-803, in Combination With Current Standard of Care VS Standard of Care as First-Line Treatment for Patients With Advanced or Metastatic NSCLC.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520686</a>	Nicht E1
772.	NCT03559049	A Phase I/II Multi-site Study of Rucaparib and Pembrolizumab Maintenance Therapy in Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After Initial Therapy With Carboplatin, Pemetrexed, and Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559049</a>	Nicht E1
773.	NCT03574220	A Pilot Study of Adjuvant Pembrolizumab After Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Medically Inoperable Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574220</a>	Nicht E1
774.	NCT03589339	A Phase I Dose Escalation / Dose Expansion Study of NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589339</a>	Nicht E1
775.	NCT03621982	A Phase 1b, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Camidanlumab Tesirine (ADCT-301) as Monotherapy or in Combination in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
776.	NCT03625323	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A Multicenter, Open Label, Phase II Study in Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC), or Recurrent PD-X Refractory NSCLC or With Recurrent or Metastatic Squamous Head and Neck Cancer (HNSCC) Receiving the Soluble LAG-3 Fusion Protein Eftilagimod Alpha (IMP321) in Combination With Pembrolizumab (PD-1 Antagonist). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625323</a>	Nicht E1
777.	EUCTR2018-001994-25-ES	TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurrent PD-X refractory NSCLC or with recurrent or metastatic squamous head and neck cancer (HNSCC) receiving the soluble LAG-3 fusion protein eftilagimod alpha (IMP321) in combination with pembrolizumab (PD-1 antagonist) - TACTI-002 (Two ACTIVE Immunotherapeutics). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001994-25-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001994-25-ES</a>	Nicht E1
778.	NCT03631199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631199</a>	Nicht E1
779.	EUCTR2018-001547-32-ES	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-ES</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
780.	EUCTR2018-001547-32-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001547-32-FR</a>	Nicht E1
781.	NCT03631706	An Adaptive Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 (Bintrafusp Alfa) Versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients With PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631706</a>	Nicht E1
782.	NCT03631784	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants With Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03631784</a>	Nicht E1
783.	EUCTR2018-000714-37-ES	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) - Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-ES</a>	Nicht E1
784.	EUCTR2018-000714-37-GB	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) - Phase 2 Trial of MK-3475 + Chemo and Radiotherapy in Stage III NSCLC. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-GB</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
785.	EUCTR2018-000714-37-PL	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799) - Phase 2 Trial of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy and Radiotherapy in Stage III NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000714-37-PL</a>	Nicht E1
786.	NCT03633110	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110</a>	Nicht E5
787.	NCT03637803	A Phase I/II Open Label, Safety And Preliminary Efficacy Study of MRx0518 In Combination With Pembrolizumab In Patients With Advanced Malignancies Who Have Progressed On PD-1/PD-L1 Inhibitors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803</a>	Nicht E5
788.	NCT03645928	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928</a>	Nicht E5
789.	NCT03647163	Phase 1-2 Trial of Systemically Administered VSV-IFN $\beta$ -NIS in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647163</a>	Nicht E5
790.	NCT03656094	Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Progression With Previous PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Placebo-controlled Randomized Phase II Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03656094</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
791.	NCT03664024	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined With Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664024">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03664024</a>	Nicht E5
792.	EUCTR2018-002598-22-HU	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782) - Biomarkers of Response to Pembrolizumab Combined with Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002598-22-HU</a>	Nicht E5
793.	NCT03696212	Open Label, Single Arm, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Grapiprant (ARY-007) in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Post-PD-1/L1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Adenocarcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696212</a>	Nicht E5
794.	NCT03732664	ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732664</a>	Nicht E5
795.	NCT03735290	A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 1b/2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Intratumorally-administered Ilixadencel in Combination With Checkpoint Inhibitor (CPI) in Advanced Cancer Subjects Who Are Candidates for CPI Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735290</a>	Nicht E3
796.	NCT03769129	A Prospective, Single Center, Randomized Control, Phase III Clinical Study for Evaluating the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Combined With MWA for Patients With Stage ?B-? NSCLC Who Failed With First-line Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769129</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
797.	NCT03774732	PD-1 Inhibitor and Chemotherapy With Concurrent Irradiation at Varied Tumour Sites in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774732">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774732</a>	Nicht E1
798.	NCT03775850	A Phase I Open-label Study of EDP1503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Carcinoma, Triple-negative Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	Nicht E5
799.	NCT03809624	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Phase 1 / 2 Study of INBRX-105 and INBRX-105 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624</a>	Nicht E5
800.	NCT03829319	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829319">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829319</a>	Nicht E1
801.	EUCTR2018-003824-35-DE	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-DE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
802.	EUCTR2018-003824-35-ES	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-ES</a>	Nicht E1
803.	EUCTR2018-003824-35-GB	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006) - LEAP-006. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003824-35-GB</a>	Nicht E1
804.	NCT03829332	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Participants With Treatment-naïve, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Tumors Have a Tumor Proportion Score (TPS) Greater Than or Equal to 1% (LEAP-007). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829332">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03829332</a>	Nicht E1
805.	EUCTR2018-003794-98-EE	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a tumor proportion score (TPS) greater than or equal to 1% (LEAP-007) - Pembrolizumab with or without lenvatinib in TPS =1% NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003794-98-EE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003794-98-EE</a>	Nicht E1
806.	NCT03836352	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Study of an Immunotherapeutic Treatment, DPX-Survivac in Combination With Low Dose Cyclophosphamide and Pembrolizumab, in Subjects With Selected Advanced and Recurrent Solid Tumours.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836352</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
807.	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	Nicht E5
808.	NCT03846310	A Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Immunotherapy Combinations in Participants With Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846310">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03846310</a>	Nicht E5
809.	NCT03847519	A Phase 1/2, Open-Label Study of ADXS-503 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847519">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03847519</a>	Nicht E5
810.	NCT03850444	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850444">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850444</a>	Nicht E1
811.	EUCTR2019-002013-20-ES	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2) - ARTISTRY-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-ES</a>	Nicht E5
812.	EUCTR2019-002013-20-GB	A Phase 1/2 Study of ALKS 4230 Administered Subcutaneously as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors (ARTISTRY-2) - ARTISTRY-2. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002013-20-GB</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
813.	NCT03875092	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875092">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875092</a>	Nicht E1
814.	NCT03881488	A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03881488">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03881488</a>	Nicht E5
815.	NCT03917381	First-in-human, Open-label, Dose-escalation Trial With Expansion Cohorts to Evaluate Safety of GEN1046 in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03917381</a>	Nicht E1
816.	EUCTR2018-004320-11-HU	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Medically Inoperable Stages I or IIA Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004320-11-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004320-11-HU</a>	Nicht E1
817.	NCT03968419	A Randomized, Open-label, Phase II Study of Canakinumab or Pembrolizumab as Monotherapy or in Combination as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer (CANOPY-N). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968419">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03968419</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
818.	NCT03970746	An Open-label, Dose-escalation, Phase I/II Study to Assess the Safety, the Tolerability, the Immunogenicity and the Preliminary Clinical Activity of the Therapeutic Cancer Vaccine, PDC*lung01, Associated or Not With Anti-PD-1 Treatment in Patients With Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970746">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970746</a>	Nicht E5
819.	EUCTR2018-004720-11-AT	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-AT</a>	Nicht E1
820.	EUCTR2018-004720-11-DE	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-DE</a>	Nicht E1
821.	EUCTR2018-004720-11-ES	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-ES</a>	Nicht E1
822.	EUCTR2018-004720-11-FR	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004720-11-FR</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
823.	EUCTR2018-004721-88-AT	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-AT</a>	Nicht E1
824.	EUCTR2018-004721-88-ES	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-ES</a>	Nicht E1
825.	EUCTR2018-004721-88-FR	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-FR</a>	Nicht E1
826.	EUCTR2018-004721-88-PL	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004721-88-PL</a>	Nicht E1
827.	EUCTR2018-003791-12-ES	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously treated participants with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and progressive disease (PD) after platinum doublet chemotherapy and immunotherapy (anti-PD-1/PD-L1 inhibitor) (LEAP-008). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003791-12-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003791-12-ES</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
828.	NCT03996473	An Open-label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Radium-223 Dichloride in Combination With Pembrolizumab in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03996473">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03996473</a>	Nicht E1
829.	NCT04027946	A Phase II Study of LMB-100 Followed by Pembrolizumab in the Treatment of Adults With Mesothelin-Expressing Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04027946">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04027946</a>	Nicht E5
830.	NCT04032704	Open-Label Phase 2 Study of Ladiratuzumab Vedotin (LV) for Unresectable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032704</a>	Nicht E1
831.	NCT04032847	An Open-Label, Multi-Centre Phase I/IIa Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of Neoantigen Reactive T Cells in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032847">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04032847</a>	Nicht E5
832.	EUCTR2018-001005-85-GB	An open label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. - ATX-NS-001 - ATL001 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001005-85-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001005-85-GB</a>	Nicht E5
833.	NCT04044859	A Phase 1 Dose Escalation Study To Assess Safety And Efficacy Of ADP-A2M4CD8 As Monotherapy Or In Combination With Either Nivolumab Or Pembrolizumab In HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044859</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
834.	NCT04076228	Immunophenotyping, Molecular Analysis and Functional Characterization of Cluster of Differentiation Expressing Cells and/or Other Immune Populations in Response to Pembrolizumab in Chinese NSCLC Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076228">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04076228</a>	Nicht E5
835.	EUCTR2018-003716-47-DK	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK</a>	Nicht E5
836.	NCT04093167	A Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II/III Study of CTDNA Response Adaptive Immuno-Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093167">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04093167</a>	Nicht E5
837.	NCT04114136	A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136</a>	Nicht E1
838.	EUCTR2019-002660-27-FR	A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1= 50% . ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002660-27-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002660-27-FR</a>	Nicht E1
839.	NCT04140526	Safety, Pharmacokinetics (PK), and Efficacy of ONC-392 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors and NSCLC: An Open Label Phase IA/IB Study. Preserve CTLA4 Checkpoint Function (PRESERVE-001). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
840.	NCT04153734	Pembrolizumab + Platinum Doublets Without Radiation for Patients With PD-L1 =50% Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer: a Multicenter Prospective Single Arm Phase II Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153734">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153734</a>	Nicht E5
841.	NCT04164745	Efficacy and Safety Study of Anlotinib With Pembrolizumab in Adults With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Treatment-naïve Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164745">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164745</a>	Nicht E5
842.	NCT04165070	KEYMAKER-U01 Substudy 1: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents With Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in Treatment-Naïve Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165070">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165070</a>	Nicht E5
843.	NCT04165083	KEYMAKER-U01 Substudy 2: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents in Combination With Pembrolizumab in Treatment Naïve Patients With PD-L1 Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165083">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165083</a>	Nicht E5
844.	NCT04165096	KEYMAKER-U01 Substudy 3: A Phase 2, Umbrella Study With Rolling Arms of Investigational Agents in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Anti-PD-(L)1 Therapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165096">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04165096</a>	Nicht E1
845.	NCT04166487	Pilot Study of Serial Plasma Genotyping to Guide the Adaptive Treatment of Advanced NSCLC Receiving First-line Pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166487">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166487</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
846.	NCT04187872	Recurrent Brain Metastasis Immune Effects and RespOnse to Laser Interstitial TherMotHerapy (LITT) and Pembrolizumab in Combination (TORCH). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872</a>	Nicht E5
847.	NCT04194944	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy With or Without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04194944</a>	Nicht E1
848.	NCT04198766	An Open-Label, Multicenter, First-in-Human, Dose-Escalation, Multicohort, Phase 1/2 Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766</a>	Nicht E1
849.	EUCTR2019-002463-10-GB	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002463-10-GB</a>	Nicht E1
850.	NCT04234113	A Multicenter Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of SO-C101 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113</a>	Nicht E5
851.	NCT04244552	A Phase 1b Dose Escalation and Expansion Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Biological Activity of ATRC-101 as Monotherapy and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
852.	NCT04252365	A Randomized Controlled, Phase II Trial Comparing Sintilimab and Pembrolizumab at First-line Setting in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252365">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252365</a>	Nicht E1
853.	NCT04253964	Phase II Pilot Study of Performance Status 2 vs. Performance Status 0-1 Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Chemo/Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253964">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04253964</a>	Nicht E5
854.	NCT04256707	Open-Label, Phase 1/2 Study Evaluating the Relative Bioavailability/Bioequivalence of Different Formulations of Selinexor, the Impact of Hepatic Impairment on Selinexor Pharmacokinetics, and the Tolerability and Antitumor Activity of Selinexor Combination Treatment (SPRINT). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256707</a>	Nicht E2
855.	NCT04265534	A Phase 2 Randomized, Multicenter, Double-Blind Study of the Glutaminase Inhibitor Telaglenastat With Pembrolizumab and Chemotherapy Versus Placebo With Pembrolizumab and Chemotherapy in First-Line, Metastatic KEAP1/NRF2-Mutated, Nonsquamous, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265534">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265534</a>	Nicht E1
856.	NCT04266730	Phase I Trial of a Personalized and Adaptive Neoantigen Dose-Adjusted Vaccine Administered Concurrently With Pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266730">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04266730</a>	Nicht E5
857.	NCT04274907	A Phase 1b Study of Venetoclax in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Previously Untreated NSCLC Whose Tumors Have High PD-L1 Expression. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274907">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274907</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
858.	NCT04297605	A Pilot Study of Pembrolizumab and Single Agent Chemotherapy as First Line Treatment for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status of 2. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297605">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297605</a>	Nicht E5
859.	NCT04317534	A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Pembrolizumab Versus Observation Following Curative Resection for Stage I Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Primary Tumors Between 1-4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-LUN18-153. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04317534">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04317534</a>	Nicht E1
860.	NCT04332653	An Open-label Phase 1b/2a Study of NT-17 (Efineptakin Alfa) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04332653</a>	Nicht E5
861.	NCT04333004	Analysis of Gut Microbiota in Patients With Brain Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer Treated by Pembrolizumab Combined With Chemotherapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333004">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04333004</a>	Nicht E5
862.	NCT04340882	A Phase 2 Study of Docetaxel, Ramucirumab, and Pembrolizumab for Patients With Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Who Progressed on Platinum-Doublet and PD-1/PD-L1 Blockade. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340882">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340882</a>	Nicht E5
863.	NCT04344795	Phase 1a/1b Open Label Dose-escalation and Expansion Study of TPST-1495 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04344795</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
864.	NCT04370587	A Phase 1/2a, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study of the Safety and Tolerability of T3011 Administered Via Intratumoral Injection as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587</a>	Nicht E5
865.	NCT04374877	A Phase 1/1b Study of CHS-388 (Formerly Known as SRF388) in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374877</a>	Nicht E5
866.	EUCTR2019-003237-41-HU	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-HU</a>	Nicht E1
867.	EUCTR2019-003237-41-LV	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003237-41-LV</a>	Nicht E1
868.	NCT04383938	Study of APR-246 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04383938</a>	Nicht E5
869.	NCT04393883	A Randomized, National Multicenter Clinical Study Comparing Pembrolizumab With Maintenance Therapy Every 3 Weeks and Every 6 Weeks for First-line Treatment of PD-L1 =1% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393883">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393883</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
870.	NCT04394624	Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Used in Combination With Ramucirumab or Ramucirumab and Pembrolizumab in Metastatic, Non-squamous, Non Small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC) Patients With CEACAM5-positive Tumors, Previously Treated With Platinum-based Chemotherapy and an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394624">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04394624</a>	Nicht E5
871.	NCT04396457	Phase 2 Study of Pembrolizumab Plus Pemetrexed for Elderly Patients With Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of Less Than 50%: CJLSG1901. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396457">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396457</a>	Nicht E5
872.	NCT04432857	An Open-Label Multicenter Phase Ib Study of AN0025 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432857</a>	Nicht E5
873.	NCT04524689	Open-label, Phase 2 Study of Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Tusamitamab Ravtansine (SAR408701) Combined With Pembrolizumab and Platinum-based Chemotherapy With or Without Pemetrexed in Patients With CEACAM5 Positive Expression Advanced/Metastatic Non-squamous Non-small-cell Lung Cancer (NSQ NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524689">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524689</a>	Nicht E5
874.	NCT04526691	Phase 1b, Multicenter, Open-label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TROPION-Lung02). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526691</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
875.	NCT04547504	Randomized, Open-label, Controlled Phase III Trial Comparing Pembrolizumab-platinum Based Chemotherapy Combination With Pembrolizumab Monotherapy in First Line Treatment of Non-small-cell Lung Cancers (NSCLC) With PDL1 Expression =50%. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04547504">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04547504</a>	Nicht E1
876.	NCT04557007	Drug Concentration Monitoring of Pembrolizumab in Treatment-naive Non-Small Cell Lung Cancer Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557007">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557007</a>	Nicht E5
877.	NCT04571632	A Randomized Phase II Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Intratumoral Avelumab/Ipilimumab Plus CD1c (BDCA-1)+/ CD141 (BDCA-3)+ Myeloid Dendritic Cells in NSCLC Subtitle v3.0: A Randomized Phase II Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Intratumoral Avelumab/Ipilimumab Plus CD1c (BDCA-1)+/CD141 (BDCA-3)+ Myeloid Dendritic Cells in Solid Tumors.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04571632">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04571632</a>	Nicht E1
878.	NCT04581824	A Randomized, Phase 2, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy of Dostarlimab Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581824">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581824</a>	Nicht E1
879.	NCT04585035	A Phase 1/2, Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of D-1553 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors With KRasG12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585035">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585035</a>	Nicht E1
880.	NCT04586465	Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Evaluated the Response of Neoadjuvant Anti-programmed Cell Death Protein 1 Combination With Chemotherapy for Stage ?a-?b Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586465">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586465</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
881.	NCT04609566	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Metastatic Solid Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566</a>	Nicht E1
882.	NCT04613596	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613596">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04613596</a>	Nicht E1
883.	EUCTR2020-003101-58-AT	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination with Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-AT</a>	Nicht E1
884.	EUCTR2020-003101-58-HU	A Phase 2 Trial of Adagrasib Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab and a Phase 3 Trial of Adagrasib in Combination with Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-HU</a>	Nicht E1
885.	EUCTR2020-003101-58-IT	A Phase 2 Trial of MRTX849 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation - na. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003101-58-IT</a>	Nicht E1
886.	NCT04619797	A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin Versus Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619797">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04619797</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
887.	NCT04622007	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Tomivosertib in Combination With Anti-PD-(L)1 Therapy in Subjects With NSCLC as First Line Therapy or When Progressing on Single-Agent First-Line Anti PD (L)1 Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622007">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622007</a>	Nicht E1
888.	NCT04638582	Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab or Pembrolizumab With Histology-Specific Chemotherapy for Operable Stage IA3 to IIA Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04638582">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04638582</a>	Nicht E2
889.	NCT04660929	A Phase 1, First in Human Study of Adenovirally Transduced Autologous Macrophages Engineered to Contain an Anti-HER2 Chimeric Antigen Receptor in Subjects With HER2 Overexpressing Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929</a>	Nicht E5
890.	NCT04677361	A Pilot Study to Assess the Feasibility of Expanding Marrow Infiltrating Lymphocytes (MILs™) From Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Small Cell Lung Cancer (SCLC) and Subsequently the Efficacy and Safety of MILs™ in Combination With Pembrolizumab in Patients With NSCLC and SCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04677361">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04677361</a>	Nicht E5
891.	NCT04699123	The Study of NC318 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04699123">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04699123</a>	Nicht E5
892.	NCT04716933	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) With or Without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants With Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716933">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716933</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
893.	NCT04720976	A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of JAB-3312 Based Combination Therapies in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976</a>	Nicht E5
894.	NCT04725188	A Phase 2, Multicenter, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of MK-7684A or MK-7684A Plus Docetaxel Versus Docetaxel Monotherapy in the Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With Progressive Disease After Treatment With a Platinum Doublet Chemotherapy and Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725188">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725188</a>	Nicht E1
895.	NCT04725331	A Phase I/IIa Study of Intra-tumoral BT-001 (TG6030) Administered Alone and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Cutaneous or, Subcutaneous Lesions or Easily Injectable Lymph Nodes of Metastatic/Advanced Solid Tumors.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331</a>	Nicht E5
896.	NCT04736173	A Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab (AB122) Combined With AB154 in Front-Line, PD-L1-High, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736173">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736173</a>	Nicht E1
897.	NCT04746924	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746924">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746924</a>	Nicht E1
898.	EUCTR2020-004985-21-DE	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004985-21-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004985-21-DE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
899.	NCT04750083	A Phase II/III Study Comparing HX008 (a Humanized Monoclonal Antibody Against PD-1) Plus Chemotherapy With Pembrolizumab Plus Chemotherapy as the First-line Treatment in Participants With Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750083">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04750083</a>	Nicht E1
900.	NCT04754815	Phase II Study of Pemetrexed or Nab-paclitaxel With Pembrolizumab in Elderly (>= 75 Years) Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754815">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754815</a>	Nicht E5
901.	NCT04787042	A First-In-Human Phase 1/2 Open-Label Study of Intravenous ST-067, Subcutaneous ST-067 With or Without Obinutuzumab Pre-Treatment, and ST-067 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787042">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04787042</a>	Nicht E2
902.	NCT04793815	Lung Cancer Cryo-Activation as a Novel Approach to Improve Cancer Immunogenicity and Augment Immunotherapy Efficacy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793815">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793815</a>	Nicht E5
903.	NCT04892472	EF-36/Keynote B36: A Pilot, Randomized, Open-label Study of Tumor Treating Fields (TTFields, 150 kHz) Concomitant With Pembrolizumab for First Line Treatment of Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892472">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04892472</a>	Nicht E5
904.	NCT04909684	Dose Tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectIveness Of Immunotherapy for Non-small Cell Lung Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909684">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909684</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
905.	EUCTR2020-000493-15-NL	Dose tapering and Early Discontinuation to InCreAse cosT-effectiveness Of immunotherapy for Non-small cell lung carcinoma trial number 1 - Dedication-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000493-15-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000493-15-NL</a>	Nicht E1
906.	NCT04913337	A Phase 1/2 Dose Escalation/Expansion Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337</a>	Nicht E5
907.	NCT04914897	A Phase 2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Lung Cancer or Pleural Mesothelioma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914897">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914897</a>	Nicht E5
908.	NCT04925986	Phase 2 Trial of Sitravatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Treatment-Naïve PD-L1+ Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925986">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04925986</a>	Nicht E1
909.	NCT04939701	A Phase 1/2 Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of ASP0739 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors Known to Express NY-ESO-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939701">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939701</a>	Nicht E5
910.	EUCTR2020-002729-27-HU	A Randomized, Phase 3, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab versus Intravenous Pembrolizumab, Administered with Platinum Doublet Chemotherapy, in the First-Line Treatment of Participants with Metastatic Squamous or Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002729-27-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002729-27-HU</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
911.	NCT04964479	A Randomized, Blind, Parallel Controlled, Multicenter Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TQB2450 Injection Combined With Anlotinib Hydrochloride Capsules Versus Pembrolizumab Injection as a First-line Treatment on Patient With Advanced NSCLC.. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964479">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04964479</a>	Nicht E1
912.	NCT04967417	Pembrolizumab With Standard Cytotoxic Chemotherapy in Treatment Naive Non-small Cell Lung Cancer Patients With Asymptomatic Brain Metastases. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967417">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04967417</a>	Nicht E5
913.	NCT04977453	A Phase 1/2, Open-label, Dose-escalation, and Expansion Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Therapeutic Activity of GI-101 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors (Keynote B59). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453</a>	Nicht E5
914.	NCT04989322	A Phase 2 Open-label Single-arm Study to Evaluate the Combination of Pembrolizumab, Lenvatinib and Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Targetable Mutation and Failed Standard Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989322">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989322</a>	Nicht E5
915.	NCT04993677	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993677">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993677</a>	Nicht E5
916.	EUCTR2021-002037-42-SE	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
917.	NCT05042375	A Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-center Phase 3 Study of Camrelizumab Combined With Famitinib Malate Versus Pembrolizumab in Treatment Naïve Subjects With PD-L1-Positive Recurrent or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05042375">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05042375</a>	Nicht E1
918.	NCT05048797	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05048797</a>	Nicht E1
919.	EUCTR2021-000634-33-IT	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000634-33-IT</a>	Nicht E1
920.	NCT05062980	A Phase 1/2 Open-Label, Dose-Escalation and Clinical Response Study of Quaratusugene Ozeplasmid in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel With or Without Ramucirumab in Patients With Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062980">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05062980</a>	Nicht E1
921.	NCT05070247	An Open-label, Dose Escalation and Expansion, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of TAK-500, a Novel Stimulator of Interferon Genes Agonist, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05070247</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
922.	NCT05077709	A Phase II Multi-Arm (Basket) Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab, as First-Line Treatment for Patients With Metastatic NSCLC, SCCHN, or Metastatic mUBC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077709">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077709</a>	Nicht E5
923.	NCT05078931	An Open-label, Single-arm Phase II Study of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in PD-L1 Positive Patients With TKI-resistant EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05078931">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05078931</a>	Nicht E5
924.	NCT05081609	IL Believe: A Phase 1/2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Investigate the Safety and Tolerability of TransCon IL-2 B/? Alone or in Combination With Pembrolizumab, Standard of Care Chemotherapy, or TransCon TLR7/8 Agonist, or in Combination With Pembrolizumab and Standard of Care Chemotherapy, in Adult Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081609">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05081609</a>	Nicht E2
925.	NCT05082610	A Phase 1 Study of HMBD-002-V4C26 (HMBD-002), a Monoclonal Antibody Targeting VISTA, as Monotherapy and Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082610">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05082610</a>	Nicht E5
926.	NCT05085028	A Randomised Open-label Phase III Trial of Reduced Frequency Pembrolizumab immunotherapy for First-line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Utilising a Novel Multi-arm Frequency-response Optimisation Design. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085028">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085028</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
927.	NCT05086692	A Phase 1/2 Open Label, Dose Escalation and Expansion Study of MDNA11, IL-2 Superkine, Administered Alone or in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086692</a>	Nicht E2
928.	NCT05098132	A Phase 1a/1b Study to Evaluate the Safety and Tolerability of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132</a>	Nicht E5
929.	NCT05117242	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination Pembrolizumab Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05117242">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05117242</a>	Nicht E1
930.	EUCTR2021-001928-17-ES	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001928-17-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001928-17-ES</a>	Nicht E1
931.	NCT05141357	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Pembrolizumab for Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05141357">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05141357</a>	Nicht E5
932.	NCT05171062	Safety and Tolerability of Bexmarilimab Plus Pembrolizumab for Patients With Advanced (Inoperable or Metastatic) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171062">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05171062</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
933.	NCT05180799	A Phase 1/2 Study of BA3071 as Monotherapy and in Combination With a PD-1 Blocking Antibody in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180799">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05180799</a>	Nicht E3
934.	NCT05186974	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Sacituzumab Govitecan Combinations in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Actionable Genomic Alterations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05186974">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05186974</a>	Nicht E1
935.	NCT05215340	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects With Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS =50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215340">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215340</a>	Nicht E1
936.	EUCTR2021-002555-10-NL	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS =50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002555-10-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002555-10-NL</a>	Nicht E1
937.	NCT05215574	A Phase 1 Dose Escalation/Dose Finding Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab or Pembrolizumab and NGM438 in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574</a>	Nicht E5
938.	NCT05226598	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226598">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226598</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
939.	NCT05226728	Clinical Efficacy and Safety of Individual Pembrolizumab Administration Based on Pharmacokinetic in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: an Open-label, Single Arm, Exploratory Clinical Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226728">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05226728</a>	Nicht E5
940.	NCT05229614	Immune Checkpoint Inhibitors and Carbon iON Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614</a>	Nicht E5
941.	NCT05234606	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion Study of SBT6290 Alone and in Combination With PD-(L)1 Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors Associated With Nectin-4 Expression. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05234606</a>	Nicht E5
942.	NCT05255302	A Phase II-III Randomized Trial Evaluating Maintenance Pembrolizumab (± Pemetrexed) Until Progression Versus Observation (± Pemetrexed) After 6 Months of Platinum-based Doublet Chemotherapy Plus Pembrolizumab Induction Treatment in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255302">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05255302</a>	Nicht E1
943.	EUCTR2021-006044-27-FR	A phase II-III randomized trial evaluating maintenance pembrolizumab (± pemetrexed) until progression versus observation (± pemetrexed) after 6 months of platinum-based doublet chemotherapy plus pembrolizumab induction treatment in patients with stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006044-27-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006044-27-FR</a>	Nicht E1
944.	NCT05256381	A Phase 2, Open-label, Single-arm, Multicenter Study of SOT101 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety in Patients With Selected Advanced/Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05256381">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05256381</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
945.	EUCTR2021-005774-25-CZ	A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-CZ">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-CZ</a>	Nicht E5
946.	EUCTR2021-005774-25-ES	A phase 2, open-label, single-arm, multicenter study of SOT101 in combination with pembrolizumab to evaluate the efficacy and safety in patients with selected advanced/refractory solid tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005774-25-ES</a>	Nicht E5
947.	NCT05258279	A Phase II Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Carboplatin Pemetrexed and Pembrolizumab (MK-3475) for Patients With Pretreated Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05258279">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05258279</a>	Nicht E5
948.	NCT05267470	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267470">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267470</a>	Nicht E5
949.	EUCTR2021-005135-23-DE	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 (KEYVIBE-006) - A Phase 3 study of MK-7684A plus cCRT in Stage III NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-DE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
950.	EUCTR2021-005135-23-ES	Open-label Phase 3 Study of MK-7684A (Coformulation of Vibostolimab with Pembrolizumab) in Combination with Concurrent Chemoradiotherapy followed by MK-7684A Versus Concurrent Chemoradiotherapy followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III NSCLC - A Phase 3 study of MK-7684A plus cCRT in Stage III NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-ES</a>	Nicht E1
951.	EUCTR2021-005135-23-GR	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 (KEYVIBE-006) - A Phase 3 study of MK-7684A plus cCRT in Stage III NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-GR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-GR</a>	Nicht E1
952.	EUCTR2021-005135-23-PT	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 (KEYVIBE-006) - A Phase 3 study of MK-7684A plus cCRT in Stage III NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-PT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005135-23-PT</a>	Nicht E1
953.	NCT05311618	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618</a>	Nicht E5
954.	NCT05338580	A Multi-center, Open-label Phase II Clinical Trial of TJ271 Injection in Combination With Pembrolizumab in Chinese Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338580">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05338580</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
955.	NCT05383716	A Prospective, Single-arm Phase 2 Trial of Neoadjuvant/Adjuvant Pembrolizumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy (Chemo) in IIa-IIIb NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383716">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05383716</a>	Nicht E5
956.	NCT05395052	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT536 as Monotherapy and in Combination With Monoclonal Antibodies in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05395052</a>	Nicht E5
957.	NCT05492682	A Study to Evaluate the Safety and Immune Activity of PeptiCRAd-1 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Injectable Solid Tumors in Indications Known to Express NY-ESO-1 and MAGE-A3. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05492682">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05492682</a>	Nicht E5
958.	NCT05499390	A Randomized Controlled, Multi-center Phase III Clinical Trial of AK112 Versus Pembrolizumab as First-line Treatment for PD-L1-Positive Locally-Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05499390">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05499390</a>	Nicht E1
959.	NCT05502237	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination With Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502237">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502237</a>	Nicht E1
960.	EUCTR2022-000578-25-AT	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Zimberelimab and Domvanalimab in Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab With Chemotherapy for the First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With No Epidermal Growth Factor Receptor or Anaplastic Lymphoma Kinase Genomic Tumor Aberrations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000578-25-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000578-25-AT</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
961.	NCT05555732	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab With or Without Platinum Chemotherapy in Subjects With No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05555732">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05555732</a>	Nicht E1
962.	EUCTR2021-005115-32-NL	A Phase 2, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated Locally Advanced/Metastatic Programmed Death Ligand 1-Positive Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005115-32-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005115-32-NL</a>	Nicht E1
963.	NCT05566223	A Phase 1/2 Trial (CheckCell-2) in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Administering Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Which the Gene Encoding CISH Was Inactivated Using the CRISPR/Cas9 System. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05566223">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05566223</a>	Nicht E5
964.	NCT05576077	A Phase 1b Study of TBio-4101 (Autologous Selected and Expanded Tumor-Infiltrating Lymphocytes [TIL]) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies (STARLING). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576077">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05576077</a>	Nicht E2
965.	NCT05578222	Efficacy and Safety of Pembrolizumab as First-line Treatment for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Complicated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Prospective, Single-arm, Single-center Phase II Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578222">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578222</a>	Nicht E5
966.	NCT05585034	A Phase 1, First-in-Human, Dose-Finding and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of XmAb®808 in Combination With Pembrolizumab in Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05585034</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
967.	NCT05589818	A Phase II Study of the Effects of Pembrolizumab on Quality of Life for Patients With Treatment-Naïve, Advanced or Metastatic NSCLC and Poor Performance Status. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05589818">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05589818</a>	Nicht E5
968.	NCT05599789	A Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Plinabulin and Docetaxel in Previously Treated Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer and Progressive Disease (PD) After Immunotherapy (Anti-PD-1/PD-L1 Inhibitor) Alone or in Combination With Platinum-doublet Chemotherapy (KeyPemls-004). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599789">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05599789</a>	Nicht E5
969.	NCT05609578	A Phase 2 Trial of Combination Therapies With Adagrasib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609578">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609578</a>	Nicht E5
970.	NCT05617313	A Phase II Study of GT103 in Combination With Pembrolizumab in Refractory, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05617313">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05617313</a>	Nicht E5
971.	NCT05653882	An Open-Label Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Activity of AB248 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05653882">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05653882</a>	Nicht E5
972.	NCT05668650	Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blind Study to Evaluate the PK, Efficacy, Safety and Immunogenicity of MB12 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) Versus Keytruda® in Subjects With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668650">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668650</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
973.	NCT05669846	Phase II Feasibility Study of Responder-derived FMT (R-FMT) and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory PD-L1 Positive NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05669846">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05669846</a>	Nicht E5
974.	EUCTR2021-004606-21-DE	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR) - AVANZAR. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004606-21-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004606-21-DE</a>	Nicht E1
975.	NCT05689671	Atezolizumab/Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab/Platinum/Pemetrexed in Metastatic TTF-1 Negative Lung Adenocarcinoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689671">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05689671</a>	Nicht E1
976.	NCT05691829	A Phase II Trial of Immunotherapy With Non-Ablative Radiation in Previously Untreated Patients With Stage IV NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691829">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05691829</a>	Nicht E5
977.	NCT05705466	A Two-Part, Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation and Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose Expansion Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Navtemadlin Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Subjects With Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05705466">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05705466</a>	Nicht E1
978.	NCT05714553	A Phase Ib/II Open Label, Multi-arm, Parallel Cohort Dose Finding and Expansion Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of NUC-3373, a Nucleotide Analogue, Given in Combination With Standard Approved Agents in Patients With Advanced Solid Tumours. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05714553</a>	Nicht E5



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
979.	NCT05722015	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05722015">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05722015</a>	Nicht E1
980.	NCT05739006	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of BCD-201 (JSC BIOCAD, Russia) and Keytruda® in Patients With Different Advanced Malignancies. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739006">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05739006</a>	Nicht E1
981.	NCT05751187	Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Non-Squamous NSCLC Patients With EGFR Exon 20 Insertion Mutation: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05751187">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05751187</a>	Nicht E5
982.	NCT05775289	A Phase II, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Study of Tobemstomig Plus Platinum-Based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05775289">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05775289</a>	Nicht E1
983.	NCT05777603	Phase I Study of Aerosolized Antibiotics and Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05777603">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05777603</a>	Nicht E5
984.	NCT05782361	A Proof-of-concept Trial With Safety Run of Tepotinib and Pembrolizumab in NSCLC Patients With and Without MET Exon 14 Mutations (POTENT). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05782361">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05782361</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
985.	NCT05789082	A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Activity, and Pharmacokinetics of Divarasib in Combination With Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Previously Untreated Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With a KRAS G12C Mutation. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05789082">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05789082</a>	Nicht E1
986.	NCT05791097	AdvanTIG-306: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab (WCD118/BGB-A1217) Combined With Tislelizumab (VDT482/BGB-A317) Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy Versus Placebo Combined With Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Therapy for Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791097">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791097</a>	Nicht E1
987.	NCT05816252	A Phase II Study of SKB264 as Monotherapy or as Combination Therapy in Subjects With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05816252">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05816252</a>	Nicht E1
988.	NCT05834348	Drug Treatment Patterns and Effects for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients In NORway (DELINOR). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348</a>	Nicht E5
989.	NCT05860296	An Open-Label, Phase 1b/2a Study of SLC-391, an AXL Inhibitor, in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05860296">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05860296</a>	Nicht E5
990.	NCT05872867	An Open-label, Dose-escalation, Phase 1 Study to Investigate the Safety and Tolerability of WM-A1-3389, in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors and Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05872867">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05872867</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
991.	NCT05877430	Phase 1/2 Open Label, Safety and Preliminary Efficacy Study of a Live Biotherapeutic Product (CJRB-101) in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877430">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877430</a>	Nicht E1
992.	NCT05879484	A Phase Ib/II Multicenter Study of Front Line Pembrolizumab and Valemetostat in PD-L1 Positive, HPV-Negative Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the Head and Neck: The PANTHERAS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05879484">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05879484</a>	Nicht E2
993.	NCT05887492	A Phase 1/2, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of TNG260 as Single Agent and in Combination With an Anti-PD-1 Antibody In Patients With STK11 Mutated Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05887492">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05887492</a>	Nicht E2
994.	NCT05894889	Single Cell Analysis of CXCL13+PD1+ CD8 T Cell in Association With Resistance to Pembrolizumab and Chemotherapy Neoadjuvant/Adjuvant of NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894889">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05894889</a>	Nicht E5
995.	NCT05899608	A Randomized, Controlled, Multiregional Phase 3 Study of Ivonescimab Combined With Chemotherapy Versus Pembrolizumab Combined With Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (HARMONi-3). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05899608">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05899608</a>	Nicht E1
996.	NCT05908799	Emulation of a Comparative Effectiveness Study of Pembrolizumab and Chemotherapy vs. Chemotherapy for the First-line Treatment of Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05908799">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05908799</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
997.	NCT05920356	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study Evaluating Efficacy of Sotorasib Platinum Doublet Combination Versus Pembrolizumab Platinum Doublet Combination as a Front-Line Therapy in Subjects With Stage IV or Advanced Stage IIIB/C Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancers, Negative for PD-L1, and Positive for KRAS p.G12C (CodeBreak 202). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05920356">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05920356</a>	Nicht E3
998.	NCT05984277	A Phase III, Two-Arm, Parallel, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Global Study to Determine the Efficacy of Volrustomig (MEDI5752) Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (mNSCLC).. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984277">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984277</a>	Nicht E1
999.	NCT06022757	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Subjects With Advanced Solid Tumors Who Failed Standard Treatments (KEYNOTE F19). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06022757">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06022757</a>	Nicht E2
1000.	NCT06028633	Efficacy and Safety of Albumin-bound Paclitaxel-Lenvatinib-Pembrolizumab in Advanced Nonsquamous NSCLC Patients After Progression to First-line Anti-PD-1/L1 Inhibitor With Platinum-doublet Chemotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06028633">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06028633</a>	Nicht E5
1001.	NCT06047379	An Open-label Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Oral NEO212 in Patients With Astrocytoma IDH-mutant, Glioblastoma IDH-wildtype or Uncontrolled Brain Metastasis in Patients With Select Solid Tumors.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06047379</a>	Nicht E2
1002.	NCT06049212	Phase 1 Trial of MK-2870 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab ± Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06049212">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06049212</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1003.	NCT06052852	A Phase 1/2, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of BDC-3042 as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06052852">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06052852</a>	Nicht E2
1004.	NCT06077760	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Adjuvant V940 (mRNA-4157) Plus Pembrolizumab Versus Adjuvant Placebo Plus Pembrolizumab in Participants With Resected Stage II, IIIA, IIIB (N2) Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06077760">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06077760</a>	Nicht E3
1005.	NCT06099782	A Phase 2 Study to Evaluate Patient Reported Preference for Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Over Intravenous Pembrolizumab Formulation in Participants With Multiple Tumor Types (MK-3475A-F11). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06099782">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06099782</a>	Nicht E2
1006.	NCT06100796	Effect of Diabetes Mellitus on Outcomes and Response Rate in Patients With Advanced NSCLC on Immunotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06100796">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06100796</a>	Nicht E5
1007.	NCT06142617	A Phase II Study of Pembrolizumab Plus Platinum and Pemetrexed as First Line Therapy in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation and Programmed Cell Death Ligand 1 Expression. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1008.	NCT06151574	Beamion LUNG-2: A Phase III, Open-label, Randomized, Active-controlled, Multi-centre Trial Evaluating Orally Administered BI 1810631 Compared With Standard of Care as First-line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring HER2 Tyrosine Kinase Domain Mutations. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06151574">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06151574</a>	Nicht E1
1009.	NCT06159790	A Randomized, Double-blind, Parallel-group Study to Compare Efficacy, Safety, and Immunogenicity of GME751 (Proposed Pembrolizumab Biosimilar) and EU-authorized Keytruda® in Adult Participants With Untreated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06159790">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06159790</a>	Nicht E1
1010.	NCT06162221	A Platform Study of RAS(ON) Inhibitor Combinations in Patients With RAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06162221">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06162221</a>	Nicht E1
1011.	NCT06170788	A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of MK-2870 in Combination With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Monotherapy in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With PD-L1 TPS Greater Than or Equal to 50%. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06170788">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06170788</a>	Nicht E1
1012.	NCT06173505	A Phase 1b/2, Open-label, Randomized Study of Vudalimab in Combination With Chemotherapy or Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy as First-line Treatment in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06173505">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06173505</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1013.	NCT06212752	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06212752">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06212752</a>	Nicht E1
1014.	NCT06219174	Targeting ODC as an Immunotherapeutic Target in STK11 (LKB1) Pathway-Deficient NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06219174">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06219174</a>	Nicht E1
1015.	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). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06236438">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06236438</a>	Nicht E1
1016.	NCT06246110	A Phase 2 Study of EIK1001 in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Stage 4 Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06246110">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06246110</a>	Nicht E1
1017.	NCT06249854	A Multicenter, Open Label, Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Bojungikki-tang and Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06249854">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06249854</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1018.	NCT06268613	A Phase I, Randomised, Double-blind, Three-arm, Parallel Group, Multicentre Study to Compare the Pharmacokinetics (PK), Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Pembrolizumab (SB27, European Union [EU] Sourced Keytruda, and the United States of America [US] Sourced Keytruda) in Subjects With Stage II-III A Non-small Cell Lung Cancer Following Complete Resection and Adjuvant Platinum-based Chemotherapy. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06268613">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06268613</a>	Nicht E1
1019.	EUCTR2014-005118-49-NL	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005118-49-NL</a>	Nicht E1
1020.	EUCTR2014-005614-29-DE	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005614-29-DE</a>	Nicht E1
1021.	EUCTR2015-001123-22-DE	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - PRIMUS. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001123-22-DE</a>	Nicht E1
1022.	EUCTR2015-002067-41-DE	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - KEYNOTE-158. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1023.	EUCTR2015-004260-10-NL	89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004260-10-NL</a>	Nicht E1
1024.	EUCTR2016-000857-11-CY	A Phase II study of Switch Maintenance Pembrolizumab in patients with Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who do not progress after First Line Platinum Doublet Chemotherapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000857-11-CY">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000857-11-CY</a>	Nicht E1
1025.	EUCTR2016-003819-36-NL	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003819-36-NL</a>	Nicht E2
1026.	EUCTR2016-004289-25-ES	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ECHO 206. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-ES</a>	Nicht E1
1027.	EUCTR2016-004289-25-GB	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors and Previously Treated Stage IIIB or Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer and Stage IV Microsatellite Stable Colorectal Cancer - ECHO 206. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004289-25-GB</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1028.	EUCTR2016-004353-32-ES	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting - PEBEL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004353-32-ES</a>	Nicht E1
1029.	EUCTR2017-000105-20-DE	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - NEOMUN. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000105-20-DE</a>	Nicht E2
1030.	EUCTR2017-000300-26-ES	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES</a>	Nicht E1
1031.	EUCTR2017-001841-28-DK	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 - Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-DK</a>	Nicht E1
1032.	EUCTR2017-001841-28-EE	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 - Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in PD-L1 High Metastatic NSCLC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-EE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1033.	EUCTR2017-001841-28-GB	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epacadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1 - Phase 2 Study of Pembrolizumab ± Epacadostat in Metastatic NSCLC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001841-28-GB</a>	Nicht E1
1034.	EUCTR2017-003947-39-ES	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer - REPLAY. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003947-39-ES</a>	Nicht E1
1035.	EUCTR2017-005142-29-FR	PD-(L)1 iNhibitors with concurrent IRadiation at VARied tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer - NIRVANA-LUNG. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005142-29-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005142-29-FR</a>	Nicht E1
1036.	EUCTR2018-003352-20-FR	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B) - IMBRELLA B. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR</a>	Nicht E2
1037.	EUCTR2018-003949-42-ES	A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - Pilot immunotherapy study with GSK3377794 (NY-ESO T-cells) in NSCLC patients.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-ES</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1038.	EUCTR2018-003949-42-GB	A Phase 1b/2a Pilot Randomized Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - Pilot immunotherapy study with GSK3377794 (NY-ESO T-cells) in NSCLC patients.. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-GB</a>	Nicht E1
1039.	EUCTR2018-003949-42-NL	A Phase 1b/2a Pilot Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T-Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer - Pilot immunotherapy study with GSK3377794 (NY-ESO T-cells) in NSCLC patients.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003949-42-NL</a>	Nicht E1
1040.	EUCTR2019-002743-26-NL	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC - PAULIEN. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002743-26-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002743-26-NL</a>	Nicht E1
1041.	EUCTR2019-004046-16-GB	A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Positive Cancers - Phase 1/2 Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB</a>	Nicht E1
1042.	EUCTR2020-000035-50-FR	Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSQ NSCLC) - CARMEN-LC05. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-FR</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1043.	EUCTR2020-000035-50-HU	Randomized, open-label, Phase 2 study of SAR408701 combined with pembrolizumab and pembrolizumab alone in patients with CEACAM5 and PD-L1 positive advanced/metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSQ NSCLC) - CARMEN-LC05. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000035-50-HU</a>	Nicht E1
1044.	EUCTR2020-002202-20-FR	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002202-20-FR</a>	Nicht E1
1045.	EUCTR2020-002327-11-DE	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-DE</a>	Nicht E1
1046.	EUCTR2020-002327-11-FR	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-FR</a>	Nicht E1
1047.	EUCTR2020-002327-11-IT	A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS PEMBROLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER - A RANDOMIZED, PHASE 2, DOUBLE-BLIND STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002327-11-IT</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1048.	EUCTR2020-002626-86-FR	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lung cancer (NSCLC) patients with PD L1 expression =50% on tumor cells - PERSEE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002626-86-FR">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002626-86-FR</a>	Nicht E1
1049.	EUCTR2020-004707-13-AT	Phase II trial exploring combined neoadjuvant therapy with Pembrolizumab/Lenvatinib and adjuvant Pembrolizumab in patients with surgically resectable Non-Small- Cell Lung Cancer (NSCLC) - INN WOP 1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004707-13-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004707-13-AT</a>	Nicht E2
1050.	EUCTR2021-002453-28-IT	First line Immunotherapy-chemotherapy versus Immunotherapy-chemotherapy Combined With Stereotactic Body Radiation for Metastatic NSCLC patients: A Phase II Randomized, Open Label Clinical Trial. - ICSMEN-Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002453-28-IT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002453-28-IT</a>	Nicht E1
1051.	EUCTR2021-003266-13-NO	A PHASE 2 RANDOMISED OPEN TWO-ARM STUDY TO ASSESS THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY COMBINED WITH EXTENSIVE RADIATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER - Com-IT-2. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003266-13-NO">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003266-13-NO</a>	Nicht E1
1052.	EUCTR2021-004564-94-DE	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) in Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-007/KEYVIBE-007) - A Phase 3 study of MK-7684A in combination with chemotherapy in metastatic NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-DE</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1053.	EUCTR2021-004564-94-ES	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of MK-7684A Plus Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First Line Treatment for Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer - A Phase 3 study of MK-7684A in combination with chemotherapy in metastatic NSCLC. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-ES</a>	Nicht E1
1054.	EUCTR2021-004564-94-PL	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pembrolizumab/Vibostolimab Coformulation (MK-7684A) in Combination with Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Participants with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-7684A-007/KEYVIBE-007) - A Phase 3 study of MK-7684A in combination with chemotherapy in metastatic NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-PL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004564-94-PL</a>	Nicht E1
1055.	ACTRN12617001061325	A Phase IIa, Open-Label Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of AGEN1884 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Chemotherapy Naïve, PD-L1 high metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001061325</a>	Nicht E1
1056.	ChiCTR2000036782	Phase II randomized, open, controlled, trial for PD-1 monoclonal antibody combined with platinum-containing chemotherapy versus PD-1 monoclonal antibody for first-line treatment of recurrent or advanced metastatic non-small cell lung cancer with positive PD-L1 expression. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036782">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036782</a>	Nicht E1
1057.	ChiCTR2000040854	Immunotherapy efficacy predicted by plasma exosomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040854">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040854</a>	Nicht E5
1058.	EUCTR2017-000689-30-AT	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000689-30-AT</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1059.	EUCTR2020-002090-10-DK	Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human, Consecutive-Cohort, Clinical Trial of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2), as a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-DK</a>	Nicht E1
1060.	EUCTR2020-002090-10-HU	Phase 1/2a Open-Label, Dose-Escalation, Multicenter, First-in-Human, Consecutive-Cohort, Clinical Trial of BI-1808, a Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (TNFR2), as a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-HU">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002090-10-HU</a>	Nicht E1
1061.	EUCTR2021-000058-24-NL	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. - Connect&Go. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL</a>	Nicht E4
1062.	IRCT20150303021315N29	A phase III, non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of Pembrolizumab (produced by CinnaGen Co.) versus Pembrolizumab (Keytruda®, produced by Merck Company) in metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N29">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N29</a>	Nicht E1
1063.	ISRCTN13464104	A Phase II trial of MRTX849 monotherapy and in combination with pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer with KRAS G12C mutation. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13464104">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13464104</a>	Nicht E1
1064.	ISRCTN24189848	A randomized, open-label, Phase III trial of Dato-DXd plus pembrolizumab vs pembrolizumab alone in treatment-naïve subjects with advanced or metastatic PD-L1 high (TPS =50%) non-small cell lung cancer without actionable genomic alterations (Tropion-Lung08). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24189848">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24189848</a>	Nicht E1



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1065.	ISRCTN70247820	A randomised open-label phase III trial of REduced Frequency pembrolizumab immuNothErapy for first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) utilising a novel multi-arm frequency-response optimisation design. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70247820">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70247820</a>	Nicht E1
1066.	ISRCTN73037722	Pan tumour trial of COX-inhibitor and immune checkpoint blockade. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73037722">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73037722</a>	Nicht E1
1067.	ISRCTN80472712	A phase 1 first-in-human dose finding/randomised phase 2 study of IMM60 and pembrolizumab in advanced melanoma and NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712</a>	Nicht E1
1068.	JPRN-UMIN000026730	Usefulness of FDG-PET/CT to predict the response after pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer - FDG-PET/CT and prediction of pembrolizumab in lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026730</a>	Nicht E5
1069.	JPRN-UMIN000029601	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status: a pilot study. - A pilot study of pembrolizumab as first-line treatment in non-small cell lung cancer patients with poor performance status. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029601</a>	Nicht E5
1070.	JPRN-UMIN000029602	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study. - A pilot study of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029602</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1071.	JPRN-UMIN000030782	Phase II study for efficacy and safety of pembrolizumab for the cytotoxic chemotherapy unfit previously untreated or treated PD-L1 positive advanced non-small cell lung cancer - Phase II study of pembrolizumab for advanced NSCLC patients with poor PS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030782</a>	Nicht E5
1072.	JPRN-UMIN000030955	Pembrolizumab as first-line therapy in poor performance status patients with advanced non-small-cell lung cancer highly expressing PD-L1: an open-label, single arm, multicenter, phase II study - Pembrolizumab in poor performance status patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030955</a>	Nicht E5
1073.	JPRN-UMIN000036856	Phase II study of immunotherapy and cytotoxic agent in combination with palliative radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer - Phase II study of immunotherapy and cytotoxic agent in combination with palliative radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036856">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036856</a>	Nicht E5
1074.	JPRN-UMIN000037614	Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer - Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037614">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037614</a>	Nicht E5
1075.	JPRN-UMIN000040696	Phase II trial of anti-PD-1 therapy after anti-PD-L1 therapy in patients with unresectable locally advanced or advanced non-small-cell lung cancer - Phase II trial of anti-PD-1 therapy after anti-PD-L1 therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040696">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040696</a>	Nicht E5
1076.	JPRN-UMIN000046974	Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for advanced and relapse NSCLC - GAIA-102-LC01. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046974">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000046974</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1077.	JPRN-UMIN000052618	Study on PK/PD of immune checkpoint inhibitors according to differential dosage in elderly non-small cell lung cancer patients - Study on PK and PD of pembrolizumab. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052618">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000052618</a>	Nicht E4
1078.	JPRN-jRCT1011200014	Early prediction of immune checkpoint inhibitor treatment efficacy in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1011200014">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1011200014</a>	Nicht E5
1079.	JPRN-jRCT2011210058	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210058</a>	Nicht E1
1080.	JPRN-jRCT2031200248	Phase II study of necitumumab and pembrolizumab in patients with PD-L1 high-expressing non-small-cell lung cancer - K-TAIL-202. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200248">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200248</a>	Nicht E5
1081.	JPRN-jRCT2031210265	A Phase 1a/1b Study of LY3537982 in Patients with KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors - LOXO-RAS-20001. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210265">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210265</a>	Nicht E5
1082.	JPRN-jRCT2031210286	A Phase 2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR-707) combined with other anticancer therapies for the treatment of participants with lung cancer or pleural mesothelioma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210286">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210286</a>	Nicht E1
1083.	JPRN-jRCT2031210387	A Phase I/II Study of necitumumab + carboplatin + nab-paclitaxel + pembrolizumab for previously untreated advanced squamous non-small cell lung cancer study - NEXUS. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210387">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210387</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1084.	JPRN-jRCT2031210657	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF PRALSETINIB VERSUS STANDARD OF CARE FOR FIRST-LINE TREATMENT OF RET FUSION-POSITIVE, METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210657">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210657</a>	Nicht E1
1085.	JPRN-jRCT2031210707	Phase II Trial of Ubenimex Combined with Pembrolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin for Untreated Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: (UBE-Q) - UBE-Q. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210707">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210707</a>	Nicht E5
1086.	JPRN-jRCT2031220147	A phase II study of lenvatinib (E7080/MK-7902) in combination with carboplatin pemetrexed and pembrolizumab (MK-3475) for patients with pretreated advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220147">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220147</a>	Nicht E5
1087.	JPRN-jRCT2031220612	This is a Phase III, randomized, open-label, multicenter, global study to compare the efficacy and safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in combination with durvalumab and carboplatin compared with pembrolizumab in combination with histology-specific platinum-based chemotherapy as first-line treatment of adults with stage IIIB, IIIC, or IV NSCLC without actionable genomic alterations (including sensitizing EGFR mutations, and ALK and ROS1 rearrangements). - AVANZAR. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220612">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220612</a>	Nicht E2
1088.	JPRN-jRCT2031230031	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230031">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230031</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1089.	JPRN-jRCT2031230049	A Phase 3 Randomized, Open-label Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Subcutaneous Pembrolizumab Coformulated With Hyaluronidase (MK-3475A) Versus Intravenous Pembrolizumab, Administered With Chemotherapy, in the First-line Treatment of Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230049">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230049</a>	Nicht E1
1090.	JPRN-jRCT2051220022	A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy and Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Subjects With Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer (FORTITUDE-201). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220022">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220022</a>	Nicht E1
1091.	JPRN-jRCT2051220100	A Phase 2, Randomized, Open-label, Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated, Locally Advanced/Metastatic, Programmed Death Ligand 1-Selected Non-Small-Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220100</a>	Nicht E1
1092.	JPRN-jRCT2061210035	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Safety Run-in Substudy Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab in Japanese Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti-TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD-L1-Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non-Small. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210035">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210035</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1093.	JPRN-jRCT2061210074	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS $\geq$ 50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations - TROPION-Lung08. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210074">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210074</a>	Nicht E1
1094.	JPRN-jRCT2061220066	A Randomized Phase 3 Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) and Pembrolizumab, with or Without Platinum Chemotherapy, in Subjects with No Prior Therapy for Advanced or Metastatic PD-L1 TPS <50% Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung07). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061220066">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061220066</a>	Nicht E1
1095.	JPRN-jRCT2061230073	A randomized, open-label, Phase 3 study to evaluate zimberelimab and domvanalimab in combination with chemotherapy versus pembrolizumab with chemotherapy for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer with no epidermal growth factor receptor or anaplastic lymphoma kinase genomic tumor aberrations - STAR-121. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230073">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230073</a>	Nicht E1
1096.	JPRN-jRCT2071230098	Beamion LUNG 2: A Phase III, open-label, randomized, active-controlled, multi-centre trial evaluating orally administered BI 1810631 compared with standard of care as first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer harbouring HER2 tyrosine kinase domain mutations - Beamion LUNG 2: A study to test whether BI 1810631 helps people with advanced non-small cell lung cancer with HER2 mutations compared with standard treatment. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071230098">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2071230098</a>	Nicht E1
1097.	JPRN-jRCT2073210080	Phase I / II Clinical Trial of GAIA-102 for advanced and relapse NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073210080">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2073210080</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1098.	JPRN-jRCT2080223316	An Open Label Multicenter Phase 1b Study with Expansion Cohorts to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Necitumumab with Pembrolizumab in Patients with Stage IV Non Small Cell Lung Cancer and Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (I4X-MC-JFCQ). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223316">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223316</a>	Nicht E1
1099.	JPRN-jRCT2080224136	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 $\geq$ 50%. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224136">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224136</a>	Nicht E1
1100.	JPRN-jRCT2080224501	A Phase II Multicenter Randomized Open-Label Controlled Study of M7824 Versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients With PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224501">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224501</a>	Nicht E2
1101.	JPRN-jRCT2080224543	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects - CANOPY-1. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224543">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224543</a>	Nicht E2
1102.	JPRN-jRCT2080225053	A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq$ 50%. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225053">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225053</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1103.	JPRN-jRCT2080225118	A Randomized, Open-label, Phase II Study of Canakinumab or Pembrolizumab as Monotherapy or in Combination as Neoadjuvant Therapy in Subjects With Resectable Non-small Cell Lung Cancer - CANOPY-N. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225118">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225118</a>	Nicht E2
1104.	JPRN-jRCT2080225256	A Phase 3 Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Pembrolizumab with or without Olaparib vs Concurrent Chemoradiation Therapy Followed by Durvalumab in Participants with Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225256">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225256</a>	Nicht E1
1105.	JPRN-jRCTs031200078	A Randomized Phase III study of Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus Carboplatin plus Pemetrexed for Locally Advanced or Metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 50% or more - NHO-Pembro-NSCLC. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200078</a>	Nicht E1
1106.	JPRN-jRCTs031200109	A Phase 1/2 Study of Ancer, Radiation plus ICI (immune checkpoint inhibitor) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after progression of ICI - Enhancing ICI: NEJ046A. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200109">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200109</a>	Nicht E5
1107.	JPRN-jRCTs031210013	JCOG2007: A Multicenter Randomized Phase III Study comparing Pembrolizumab + Platinum Combination Chemotherapy with Nivolumab + Ipilimumab + Platinum Combination Chemotherapy for Treatment-naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer without Driver Gene alteration - Pembro + Chemo vs Nivo + Ipi + Chemo Phase III (NIPPON). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210013">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210013</a>	Nicht E1
1108.	JPRN-jRCTs031220630	Phase II Study of Local Therapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitor for Oligo-Progressive disease during First-line Immunotherapy in non-small cell lung cancer - Reverse OLIGO study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220630">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031220630</a>	Nicht E2



Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1109.	JPRN-jRCTs041210053	Randomized Phase II Study of Anamorelin Hydrochloride with Nutritional and Exercise Treatment for Cancer Cachexia among Elderly Patients with Advanced Non-small Cell Lung and Pancreatic Cancer (NEXTAC-III study). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210053">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041210053</a>	Nicht E1
1110.	JPRN-jRCTs061180068	Safety and efficacy of pembrolizumab as first-line treatment in elderly patients with non-small cell lung cancer: a pilot study - PROLONG STUDY. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180068">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180068</a>	Nicht E5
1111.	JPRN-jRCTs071200046	A phase II study of additional effect of palliative radiotherapy combined with immune check point inhibitors plus chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. - SPIRAL-FULL. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200046">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200046</a>	Nicht E5
1112.	JPRN-jRCTs071220105	Effects of synbiotics supplementation on chronological change of gut microbiome and cancer immunotherapy in Treatment-naïve non-small cell lung cancer patients: a double-blind randomized controlled study - SYNCOPATION study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071220105">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071220105</a>	Nicht E1
1113.	LBCTR2019070214	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy With or Without Canakinumab as First Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-squamous and Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (CANOPY-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019070214">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019070214</a>	Nicht E1
1114.	NCT02501096	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096</a>	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1115.	NCT03179436	A Phase 1 / 2 Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436</a>	Nicht E1
1116.	NCT03368222	Phase I Study Combining Pembrolizumab and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy In Patients With Metastatic Non-small-cell lung Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368222</a>	Nicht E5
1117.	NCT05017012	A Phase 1 Clinical Study to Evaluate the Bioavailability of Pembrolizumab Via Subcutaneous Injection of MK-3475A, a Formulation of Pembrolizumab With MK-5180, in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017012">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017012</a>	Nicht E1
1118.	NL-OMON20213	Pembrolizumab Alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON20213">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON20213</a>	Nicht E1
1119.	NL-OMON25676	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25676">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25676</a>	Nicht E4
1120.	NL-OMON43013	<sup>89</sup> Zr-pembrolizumab-PET imaging in patients with locally advanced or metastatic melanoma or non-small cell lung cancer - Pembrolizumab-PET imaging. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON43013">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON43013</a>	Nicht E1
1121.	NL-OMON44895	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. - Pembrolizumab after SBRT versus Pembrolizumab in advanced NSCLC. PEMBRO-RT. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44895">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44895</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1122.	NL-OMON46066	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 - IO102 with pembrolizumab, with or without chemotherapy for NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON46066">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON46066</a>	Nicht E1
1123.	NL-OMON46325	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel; Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) - Carboplatin/paclitaxel + / - pembrolizumab in metastatic Squamous NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON46325">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON46325</a>	Nicht E1
1124.	NL-OMON49475	An Adaptive Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study of M7824 (bintrafusp alfa) versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer (MS200647-0037) - INTR@PID Lung 037 (MS200647-0037). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49475">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49475</a>	Nicht E1
1125.	NL-OMON49613	A randomized, open label, multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of capmatinib (INC280) plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone as first line treatment for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1* 50% - CINC280I12201. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49613">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49613</a>	Nicht E1
1126.	NL-OMON49669	An open-label, multicenter, Phase 1/2 study of radium-223 dichloride in combination with pembrolizumab in participants with stage IV non-small cell lung cancer - Study of radium-223 dichloride in combination w/ pembrolizumab. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49669">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49669</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1127.	NL-OMON49932	A Phase II Trial of Personalized Tumor Neoantigen Based Vaccine FRAME-001 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - FRAME-001 personalized vaccine in NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49932">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON49932</a>	Nicht E1
1128.	NL-OMON51766	A Phase 2, Randomized, Open-label, Platform Study Utilizing a Master Protocol to Evaluate Novel Immunotherapy Combinations in Participants with Previously Untreated, Locally Advanced/Metastatic, Programmed Death Ligand 1-Selected Non Small Cell Lung Cancer - 213824 - Lung Platform. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51766">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51766</a>	Nicht E1
1129.	NL-OMON52083	An Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations (DESTINY-Lung04) - DESTINY-Lung04. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52083">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52083</a>	Nicht E1
1130.	NL-OMON52095	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Unresected Stage I or II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-867) - MK3475-867. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52095">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52095</a>	Nicht E1
1131.	NL-OMON52531	A Phase 1b/2a Pilot Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Autologous T-Cells Expressing Enhanced TCRs (T Cell Receptors) Specific for NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) Alone, or in Combination with Pembrolizumab in HLA-A2+ Participants with NY-ESO-1- or LAGE-1a-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (study 208471) - 208471. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52531">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52531</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1132.	NL-OMON52694	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) - CACZ885U2301 (CANOPY-1). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52694">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52694</a>	Nicht E1
1133.	NL-OMON52946	LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Pemetrexed Chemotherapy Plus Investigator*s Choice of Pembrolizumab in Patients with Advanced, Treatment-Naïve RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer - A Phase 3 Trial, Non-Small Cell Lung Cancer, J2G-MC-JZJC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52946">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52946</a>	Nicht E1
1134.	NL-OMON53053	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) - PEARLS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53053">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53053</a>	Nicht E1
1135.	NL-OMON53129	LUNAR: pivotal, randomized, open-label study of Tumor Treating Fields (TTFields) concurrent with standard of care therapies for treatment of stage 4 non-small cell lung cancer (NSCLC) following platinum failure - LUNAR EF-24. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53129">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53129</a>	Nicht E1
1136.	NL-OMON53375	Adoptive TIL therapy in combination with chemoimmunotherapy in advanced NSCLC patients - TIL in NSCLC. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53375">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53375</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1137.	NL-OMON53747	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, ACTIVITY, AND PHARMACOKINETICS OF GDC-6036 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 - BO44426 - GDC-6036- NSCLC KRAS. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53747">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53747</a>	Nicht E1
1138.	NL-OMON54238	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB/IIIC or IV Non-Small Cell Lung Cancer (ZEAL-1L) - 213400 - ZEAL-1L. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54238">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54238</a>	Nicht E1
1139.	NL-OMON54259	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial of GEN1046 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Relapsed/Refractory Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Standard of Care Therapy With an Immune Checkpoint Inhibitor - GEN1046 as mono and combination therapy in recurrent NSCLC (phase 2). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54259">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54259</a>	Nicht E1
1140.	NL-OMON54311	A Phase 2 Trial of MRTX849 Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS G12C Mutation - MRTX849 as monotherapy or + pembro in Pts. with Advanced NSCLC KRAS G12Cmut. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54311">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54311</a>	Nicht E1
1141.	NL-OMON54425	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. - Connect&Go. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54425">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54425</a>	Nicht E4

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1142.	NL-OMON55042	Pembrolizumab alone versus pembrolizumab-chemotherapy in first line NSCLC - PAULIEN. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55042">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55042</a>	Nicht E1
1143.	NL-OMON55116	A randomized, open-label, phase II study of canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in subjects with resectable non-small cell lung cancer (CANOPY-N) - CACZ885V2201C (CANOPY-N). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55116">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55116</a>	Nicht E5
1144.	NL-OMON55935	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of Dato-DXd Plus Pembrolizumab vs Pembrolizumab Alone in Treatment-naïve Subjects with Advanced or Metastatic PD-L1 High (TPS >=50%) Non-small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung08) - TROPION-Lung08 Study (Daiichi DS1062-A-U304). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55935">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55935</a>	Nicht E1
1145.	NL-OMON56010	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer - AdvanTIG-302. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON56010">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON56010</a>	Nicht E1
1146.	PER-010-21	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-7684 with Pembrolizumab as a Coformulation (MK-7684A) Versus Pembrolizumab Monotherapy as First Line Treatment for Participants With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYVIBE-003). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-21">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-010-21</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1147.	PER-027-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Comparing Niraparib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab as Maintenance Therapy in Participants Whose Disease has Remained Stable or Responded to First-Line Platinum-Based Chemotherapy with Pembrolizumab for Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-21">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-027-21</a>	Nicht E2
1148.	PER-056-22	An Open-label, Multicenter, Phase 3 Randomized, Active-Comparator-Controlled Clinical Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Sacituzumab Govitecan Versus MK-3475 Monotherapy as First-line Treatment in Participants With PD L1 TPS Greater than or Equal to 50% Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (KEYNOTE D46/EVOKE-03). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-056-22">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-056-22</a>	Nicht E1
1149.	PER-062-22	A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 05.03.2024]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-062-22">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-062-22</a>	Nicht E1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 671

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere 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.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie.</p> <p>Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Studienarme randomisiert:</p> <p>Interventionsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed)</li> <li>• Adjuvante Phase: Pembrolizumab</li> </ul> <p>Kontrollarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin plus Gemcitabin bzw. Cisplatin plus Pemetrexed)</li> <li>• Adjuvante Phase: Placebo</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 5 vom 18.07.2019:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Amendment 9 vom 23.06.2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Protokoll wurde geändert, um die Fortsetzung der Bildgebungsuntersuchungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für Patient:innen, die eine neue Krebstherapie 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.</p> <p><u>Amendment 10 vom 24.03.2022:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Operationalisierung des EFS, so dass in der Studie die Bewertung durch den Prüfarzt und nicht mehr die zentrale Überprüfung herangezogen wird.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Wichtigste Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• In der Lage, sich der Protokolltherapie zu unterziehen, einschließlich notwendiger Operationen</li> <li>• Innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bis 1</li> <li>• Angemessene Organfunktionen</li> </ul> <p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine der folgenden Tumorpositionen beziehungsweise Tumortypen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSCLC unter Einschluss des Sulcus Superior</li> <li>• LCNEC</li> <li>• Sarkomatöser Tumor</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer (nicht 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</li> <li>• Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hatte</li> <li>• 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</li> <li>• Patient:innen, die vor der Randomisierung eine systemische Krebstherapie einschließlich Prüfpräparaten für die aktuelle bösartige Erkrankung erhalten hatten</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 164 Zentren in 25 Ländern durchgeführt:</p> <p>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</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Interventionsarm:</u> Neoadjuvant: Pembrolizumab 200 mg i.v. in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. in Kombination mit Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> i.v.) alle drei Wochen für bis zu 12 Wochen (4 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität</li> <p style="margin-left: 20px;">Resektion und/oder Strahlentherapie</p> <p style="margin-left: 20px;">Adjuvant: Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen für bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität</p> <li>• <u>Kontrollarm:</u> Neoadjuvant: Placebo i.v. in Kombination mit Chemotherapie (Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. in Kombination mit Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> i.v.) alle drei Wochen für bis zu 12 Wochen (4 Zyklen) oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität</p> <p>Resektion und/oder Strahlentherapie</p> <p>Adjuvant: Placebo alle drei Wochen für bis zu 39 Wochen (13 Zyklen) oder bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität</p> <p>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</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologische Komplettremission</li> <li>• Pathologische Komplettremission</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30)</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskalen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie EQ 5D VAS)</li> <li>• Biomarker (genomisch, metabolisch und/oder proteomisch) im Zusammenhang mit der klinischen Reaktion auf Pembrolizumab plus Chemotherapie</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
<b>7</b>	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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 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-Status (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.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Die Studie KEYNOTE 671 ist eine doppelblinde Studie nach internen Verblindungs-Protokollen. Die Patient:innen, die Prüfärzt:innen sowie das Studienteam vor Ort, mit Ausnahme einer Apothekerin oder eines Apothekers für die Behandlungszuweisung, bleiben hinsichtlich der Behandlungszuweisung bis zur Datenbanksperrung für die finale Analyse der primären Endpunkte verblindet.</p>
<b>11b</b>	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.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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-Status [TPS &lt; 50 % vs TPS ≥ 50 %], Histologie [plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial] und Region [Ostasien vs. Rest der Welt]).</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)</li> <li>• Tumorstadium (II vs. III)</li> <li>• Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien; Europa vs. Nicht-Europa)</li> <li>• Histologie (Plattenepithel vs. nicht-Plattenepithel)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1-Status (Tumor Proportion Score [TPS] <math>\geq 50\%</math> vs. <math>&lt; 50\%</math>; <math>\geq 1\%</math> vs. <math>&lt; 1\%</math>; <math>\geq 50\%</math> vs. <math>1-49\%</math> vs. <math>&lt; 1\%</math>)</li> <li>• Raucherstatus (Nichtraucher:innen vs. ehemalige Raucher:innen vs. aktuelle Raucher:innen)</li> <li>• ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)</li> <li>• EGFR-Mutationsstatus (Ja vs. Nein vs. Unbekannt/Fehlend)</li> <li>• ALK-Translokationsstatus (Ja vs. Nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	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
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010</b>		

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



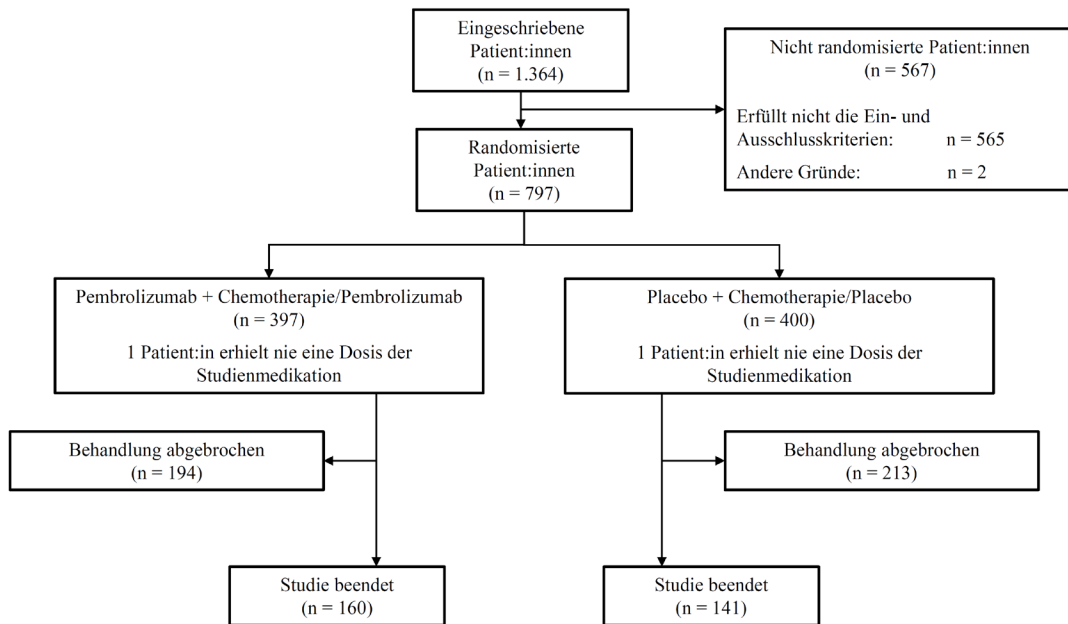


Abbildung 35: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 671

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 671

**Studie: KEYNOTE 671**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere 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
CSR: Klinischer Studienbericht; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1	

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

---

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

ja     unklar     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: Pathologische Komplettremission****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 Pathologische Komplettremission 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 Pathologische Komplettremission als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine 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:

---

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgetherapie in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 671 eine Entblindung auf Anfrage des Prüfarztes stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgeoperation****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine 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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Vor dem Hintergrund, dass eine Folgeoperation in der Regel erst nach Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. eines Rezidivs initiiert wird, erfolgte die Auswertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation größtenteils nicht verblindet, da in der Studie KEYNOTE 671 eine Entblindung auf Anfrage des Prüfarztes stattfand, sobald eine erste Krankheitsprogression auftrat. Allerdings ist davon auszugehen, dass dabei häufig eine zeitnahe Therapieanpassung erfolgte und somit kein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgeoperation als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  

---

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9-Richtlinie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Studienarme sicherzustellen, umfasst die FAS-Population alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm blieben die Rücklaufquoten in der neoadjuvanten Behandlungsphase auf hohem Niveau. Im Rahmen der adjuvanten Behandlungsphase sanken die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen gleichermaßen stärker ab. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.  

---

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch verblindete Patient:innen. Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen sicherzustellen, umfasst die FAS-Population alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm blieben die Rücklaufquoten in der neoadjuvanten Behandlungsphase auf hohem Niveau. Im Rahmen der adjuvanten Behandlungsphase sanken die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen gleichermaßen stärker ab. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT, AEOSI)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die 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:

---

---

**Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

Siehe separates Dokument.