

Achtung: Diese initiale Version berücksichtigt nicht allfällige Protokoll-Amendments!

Prüfplanzusammenfassung

Titel der Studie	Eine randomisierte Phase-3-Studie mit dem monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo mit Patienten mit NSCLC im Frühstadium nach Resektion und Abschluss der standardmässigen adjuvanten Therapie (PEARLS)
Ziel(e)	<p>Primär/ko-primär. Prospektive Untersuchung, ob eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab nach Abschluss der Radikaloperation (Lobektomie/Pneumonektomie) mit oder ohne standardmässige adjuvante Chemotherapie bei NSCLC-Patienten im Stadium IB (T \geq4 cm) -II-IIIa das krankheitsfreie Überleben (<i>Disease Free Survival</i>, DFS) nach lokaler Beurteilung durch den Prüfarzt im Vergleich zum Placebo in der stark PD-L1-positiven Subgruppe und in der Gesamtpopulation verbessert.</p> <p>Sekundärendpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Prospektiver Vergleich des DFS anhand der Beurteilung durch den Prüfarzt in der PD-L1-positiven Population ◆ Prospektive Ermittlung und Vergleich des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) in der stark PD-L1-positiven Population und in der Gesamtpopulation ◆ Prospektive Ermittlung und Vergleich des Gesamtüberlebens in der PD-L1-positiven Population ◆ Prospektive Ermittlung und Vergleich des lungenkrebspezifischen Überlebens (<i>Lung Cancer Specific Survival</i>, LCSS) in der Gesamtpopulation ungeachtet des PD-L1-Expressionsstatus ◆ Prospektive Beurteilung der Sicherheit von Pembrolizumab nach Radikaloperation und einer anschliessenden standardmässigen adjuvanten Chemotherapie. <p>Explorativ</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Beurteilung des Ergebnisses je nach Stratifikationsfaktoren und weiteren prognostischen und prädiktiven Markern für NSCLC ◆ Bewertung dieser Behandlungen bei älteren Patienten (im Alter von \geq70 Jahren) ◆ Prospektive Untersuchung des Einflusses der Dosis und Dauer der adjuvanten Chemotherapie auf das Ergebnis ◆ Prospektive Beurteilung der genetischen Veränderungen und der Biomarker immunologischer Pfade anhand des Ergebnisses ◆ Prospektive Beurteilung der DNA-Mutationsbelastung und der Nanostring-RNA-Analyse anhand des Ergebnisses ◆ Prospektive Beurteilung der Profile des EQ-5D-

<p>Endpunkte</p>	<p>Gesundheitsfragebogens zu vorab festgelegten Zeitpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Prospektive Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQOL) ◆ Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Pembrolizumab in dieser Patientenpopulation zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Exposition und Ansprechen bei Pembrolizumab für die Messung der Wirksamkeit und Toxizität und der pharmakodynamischen Biomarker in der Studienpopulation ◆ Bewertung der Bildung von Antikörpern gegen Medikamente (<i>anti-drug antibodies</i>, ADA) gegen Pembrolizumab (Bewertung der Immunogenizität) <p>Primäre/ko-primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ DFS in der stark PD-L1-positiven Subgruppe ◆ DFS in der Gesamtpopulation (ko-primärer Endpunkt). <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ DFS in der PD-L1-positiven Population ◆ OS in der Gesamtpopulation ◆ OS in der stark PD-L1-positiven Subgruppe ◆ OS in der PD-L1-positiven Population ◆ LCSS in der Gesamtpopulation ◆ Toxizität nach CTCAE-Kriterien (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, Gemeinsame Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse) Version 4.0. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) ◆ Pharmakokinetik (PK) von Pembrolizumab ◆ ADA-Serumtiter gegen Pembrolizumab ◆ Explorative Beurteilung der prädiktiven Biomarker und der Immundynamik (translationale Forschung).
<p>Methoden</p>	<p>Dies ist eine internationale, dreifach-verblindete, placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus Placebo nach kompletter Resektion des NSCLC, Stadium IB (T \geq 4 cm), II und IIIA, mit anschliessender standardmässiger adjuvanter Chemotherapie, sofern nach lokalen Leitlinien angemessen, mit Patienten, die die Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterzeichnet haben.</p> <p>Das Aufnahmeverfahren erfolgt in mehreren Schritten.</p> <p>Insgesamt werden 1.380 geeignete Patienten in zwei gleich grosse, dreifach-verblindete Behandlungsarme (jeweils ungefähr 690</p>

	<p>Patienten) randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Die Patienten in einem Arm erhalten Pembrolizumab (siehe Abschnitt 5.2 und 5.4). ◆ Die Patienten im anderen Arm erhalten das Placebo (siehe Abschnitt 5.1 und 5.4). <p>Die adjuvante Prüfbehandlung (Pembrolizumab oder Placebo) sollte innerhalb von acht Wochen nach der Operation beginnen (falls keine adjuvante Chemotherapie verordnet wurde) ODER mindestens drei, aber nicht mehr als acht Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie.</p> <p>Die Randomisierung wird zentral durchgeführt (siehe Abschnitt 15), die Stratifizierung erfolgt anhand folgender Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Stadium (IB vs. II vs. IIIA) ◆ Adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie versus adjuvante Chemotherapie) ◆ PD-L1 (3 Gruppen: negativ (PS = 0) versus schwach positiv (PS = 1–49 %) – versus stark positiv (PS ≥ 50 %)) ◆ Region (Westeuropa versus Osteuropa versus Rest der Welt versus Asien)
<p>Anzahl an Patienten</p> <p>Geplante Anzahl (statistisches Design)</p> <p>Analysierte Anzahl</p>	<p>Es ist eine Stichprobengrösse von 1.380 randomisierten Patienten geplant, die Primäranalyse basiert auf der Intent-to-Treat-Population (d. h. alle zur Behandlung vorgesehenen 1.380 Patienten).</p> <p>Ausgehend von den Daten der Radiant-Studie [Literaturhinweis 74] liegt das mediane krankheitsfreie Überleben bei etwa 48 Monaten im Placebo-Arm. Das Design der PEARLS-Studie sieht zwei primäre Endpunkte vor: DFS in der Gesamtpopulation und DFS in der stark PD-L1-positiven Subgruppe. Details der Teststrategie werden im Folgenden aufgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Insgesamt wird eine Verbesserung von 13,5 Monaten beim medianen DFS (von 48 Monaten auf 61,5 Monate) oder ein Äquivalent zu HR = 0,78 für die gesamte Population angestrebt. ◆ Es wird davon ausgegangen, dass etwa 15 % der Patienten stark PD-L1-positiv sind (basierend auf den verfügbaren begrenzten epidemiologischen Daten). Eine Verbesserung von 39,3 Monaten beim medianen DFS (von 48 Monaten auf 87,3 Monate) oder ein Äquivalent zu HR = 0,55 ist das in dieser Subgruppe anvisierte Ergebnis. ◆ Wenn eine Ausfallrate von 2,5 % pro Jahr aufgrund von Ausscheiden vor der Nachbeobachtung zugrundegelegt wird, wird davon ausgegangen, dass die Aufnahme und die Gesamtstudiendauer bei 87 und 100 Monaten liegen, basierend

	<p>auf dem Ergebnis beim krankheitsfreien Überleben. Daher werden insgesamt 640 Ereignisse (bei einer Stichprobengrösse von 1.380 randomisierten Patienten) benötigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Wenn bei diesem Design einer der Tests bei den ko-primären Endpunkten signifikant ist, kann die Studie in der jeweiligen Population/Subpopulation als erfolgreich bezeichnet werden. <p>Angeichts der obigen Annahmen wird bei der Endanalyse die Nullhypothese in der stark PD-L1-positiven Subgruppe verworfen, wenn der einseitige p-Wert bei $<0,58\%$ liegt (beobachtete Hazard Ratio etwa $<0,60$, wenn 96 Ereignisse akkumuliert sind) und in der Gesamtpopulation, wenn der einseitige p-Wert bei $<1,43\%$ liegt (beobachtete Hazard Ratio etwa $<0,84$, wenn 640 Ereignisse akkumuliert sind). Die exakten p-Wert-Schwellen werden ermittelt auf Basis der Anzahl der Ereignisse, die zum Zeitpunkt der Analysen für die spezifizierten Tests akkumuliert sind, wie bei Spiessens und Debois angegeben [Literaturhinweis 73] unter Anwendung der Hwang-Shih-DeCani-Spending-Funktion mit $\Gamma = 2$. Unter Anwendung des einseitigen Alpha-Wertes von $2,17\%$ für die Familien-Fehlerrate des Typs 1 bei der Endanalyse ($0,33\%$ wurde für die Zwischenanalyse in der Gesamtpopulation reserviert und die angepasste gesamte nominale Typ-I-Fehlerrate für die Endanalyse ist $1,94\%$ aufgrund der Futility-Zwischenanalyse für die PD-L1-negative Subgruppe) hat die Studie eine Power von $90,0\%$ für die Feststellung der anvisierten Behandlungsergebnisse entweder in der Gesamtpopulation oder in der stark PD-L1-positiven Subgruppe.</p> <p>Zwischenanalysen (<i>Interim Analyses, IAs</i>)</p> <p>Die Anzahl der Ereignisse und die Zeitpunkte der IAs basieren auf der Annahme, dass das Vorkommen des PD-L1-negativen Status etwa bei 45% liegt und die Gesamtzahl an Patienten/Ereignissen (PD oder Tod) in der PD-L1-negativen Subpopulation etwa 621/293 beträgt.</p> <p>In der Studie werden zwei Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Die erste Zwischenanalyse für die PD-L1-negative (0 Färbung) Subgruppe wird durchgeführt, wenn 88 von 293 Ereignissen vorliegen. Unter einer Alternativhypothese zur Feststellung eines HR von $0,84$ zugunsten des Prüfarms in der PD-L1-negativen Gruppe wird die frühzeitige IA in Bezug auf Futilität etwa 48,5 Monate nach der Aufnahme des ersten Patienten durchgeführt oder wenn etwa 346 von 621 Patienten mit PD-L1-negativem Status vorhanden sind. Der Zeitpunkt der Futility-Analyse wird anhand des Meilensteins von 88 Ereignissen festgelegt, der sich nicht verändert, auch wenn das tatsächliche Vorkommen sich geringfügig von dieser Annahme unterscheidet. Die Schwelle für die Erwägung des Abbruchs wegen Futilität ist ein vorbestimmter Wert von $HR \geq 1,2$ zugunsten des Placebo-Arms. Wenn die wahre Hazard Ratio in</p>
--	---

	<p>der PD-L1-negativen Gruppe 1,4, 1,2 bzw. 1,0 beträgt, hat die Studie ungefähr 76,5 %, 50 % und 19,6 % Power, um die PD-L1-positive Subgruppe aufgrund von Futilität bei der IA abzubrechen.</p> <p>Wird die PD-L1-negative Subgruppe bei der IA nicht mehr aufgenommen, basieren alle Wirksamkeitsanalysen auf der PD-L1-positiven Subgruppe (siehe Abschnitt 8.4). Der nominale Typ-I-Fehler für die nachfolgenden Wirksamkeitsanalysen wird gemäss dem Ereignisverhältnis der PD-L1-negativen und der stark PD-L1-positiven Subgruppe vs. der Gesamtpopulation angepasst (siehe Abschnitt 8.2.3.1).</p> <p>Die zweite Zwischenanalyse für die Gesamtpopulation wird durchgeführt, wenn ungefähr 480 Ereignisse von allen Patienten akkumuliert sind. Dies erfolgt etwa 87 Monate nach Aufnahme des ersten Patienten. Das Behandlungsergebnis beim DFS in der Gesamtpopulation wird bei einer Typ-I-Fehlerrate von 0,33 % getestet.</p>
<p>Diagnose und Hauptkriterien für den Einschluss</p>	<p>Der Aufnahmeprozess der Patienten erfolgt in drei Schritten, wie in Abschnitt 4 veranschaulicht (Schritt 1 – Registrierung, Schritt 2 – zentrale Bestätigung einer PD-L1-Expression, Schritt 3 – Randomisierung). Die Patienten müssen alle in den Abschnitten 3.1, 3.2 und 3.3 beschriebenen Kriterien erfüllen, um für die Randomisierung in Schritt 3 geeignet zu sein.</p> <p>1) Registrierung – Schritt 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Krankheitsdiagnose des NSCLC bestätigt bei der Operation, jeder histologische Befund ist geeignet. ◆ NSCLC nach UICC v7, Stadium IB (T \geq4 cm), II-III A, bei kompletter chirurgischer Resektion ohne Resterkrankung (R0) nach kompletter chirurgischer Resektion (Lobektomie/Pneumonektomie) dokumentiert im Pathologiebericht. Patienten ohne Dokumentation einer adäquaten Resektion sind nicht geeignet (bitte sehen Sie hierzu Anhang K). ◆ Vorliegen einer Tumorprobe, die bei der chirurgischen Resektion gewonnen wurde, für die immunohistochemische (IHC) Beurteilung der PD-L1-Expression. Im Rahmen des Screenings muss die Tumorprobe zur IHC-Untersuchung der PD-L1-Expression an ein zentrales Pathologielabor geschickt werden. Die Patienten sind unabhängig vom Grad der PD-L1-Expression zur Teilnahme geeignet. Allerdings muss das Gewebe in Bezug auf die Bestimmung des PD-L1-Status als zufriedenstellend erachtet werden. Patienten, deren Proben sich nicht für die PD-L1-Bestimmung eignen, werden nicht randomisiert. ◆ Formalinfixierte, paraffin-eingebettete Tumorgewebeblocks

	<p>werden bevorzugt. Falls jedoch nicht eingefärbte Gewebeschnitte eingesendet werden, müssen die Schnitte frisch sein und an das zentrale Testlabor geschickt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Mindestalter 18 Jahre ◆ Vor der Patientenregistrierung muss in Bezug auf die IHC-Tests des PD-L1-Status eine schriftliche Einwilligungserklärung gemäss den Grundsätzen der International Conference on Harmonisation (ICH)/der Guten Klinischen Praxis (<i>Good Clinical Practice</i>, GCP) sowie den nationalen/lokalen Bestimmungen abgegeben werden. <p>2) Zentrale Bestätigung der PD-L1-Expression – Schritt 2</p> <p>Diese zentrale Bestätigung durch die EORTC ist für die Aufnahme der Patienten in Schritt 3 erforderlich.</p> <p>3) Randomisierung – Schritt 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Eine schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung gemäss ICH/GCP sowie den nationalen/lokalen Bestimmungen muss abgegeben werden. ◆ Kein Krankheitsnachweis (<i>No Evidence of Disease</i>, NED) bei der klinischen Untersuchung und/oder der radiologischen Baseline-Beurteilung bei der Baseline-Untersuchung, wie durch kontrastmittelangereicherte CT-Untersuchung der Brust/des Oberbauchs, durch Gehirn-CT/-MRT und klinische Untersuchung dokumentiert. ◆ Eine adjuvante Chemotherapie ist nicht verpflichtend, wird aber bei Patienten im Stadium IB (T \geq4 cm) erwogen und ausdrücklich empfohlen bei Stadium II und IIIA und wird gemäss nationalen und lokalen Leitlinien verabreicht. Patienten, die mehr als vier Zyklen einer adjuvanten Therapie erhalten haben, sind nicht geeignet. ◆ ECOG-Leistungsstatus 0–1 ◆ Adäquate Organfunktion innerhalb von zehn Tagen vor Behandlungsbeginn ◆ Es ist keine vorherige oder absehbare neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie und/oder neoadjuvante Chemotherapie zulässig. ◆ Keine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1/2, Anti-CD137, CTLA-4 Modulator. Patienten, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments Lebendimpfstoffe erhalten, sind nicht für die Teilnahme geeignet. ◆ Keine aktuelle andere Studienteilnahme oder Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat oder Anwendung eines
--	--

	<p>Studienprodukts innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Keine bekannte Vorgeschichte oder kein aktueller Nachweis von aktiver TB (Tuberkulose-Bazillus), Hepatitis B (z. B. HBsAg-reaktiv) oder Hepatitis C (z. B. HCV-RNA[qualitativ] wird festgestellt) oder von humanem Immundefizienzvirus (HIV) (HIV-1/2-Antikörper) ◆ Keine chronische Anwendung immunsuppressiver Substanzen und/oder systemischer Kortikoide oder eine beliebige Anwendung in den letzten drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ◆ Die Kortikoidanwendung im Rahmen der Studie zur Behandlung von Pembrolizumab-bezogenen Ereignissen von klinischem Interesse (<i>Event of Clinical Interest, ECI</i>), wie die Prämedikation für die Verabreichung von Chemotherapeutika und/oder eine Prämedikation in Bezug auf Allergien/Reaktionen gegen i.v. verabreichte Kontrastmittel, ist zulässig. ◆ Tägliches Prednison in Dosen von 5–7,5 mg ist zulässig als Beispiel einer Ersatztherapie. Entsprechende Hydrokortison-Dosen sind ebenfalls zulässig, falls diese als Ersatztherapie verabreicht werden. ◆ Keine Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung (<i>Interstitial Lung Disease, ILD</i>) ODER einer Pneumonitis (ausgenommen COPD-Exazerbation) mit Bedarf einer oralen oder i.v. Steroidgabe ◆ Keine aktive Autoimmunerkrankung mit Bedarf einer systemischen Behandlung in den letzten zwei Jahren (d. h. mit Anwendung von krankheitsmodifizierenden Substanzen, Kortikoiden oder Immunsuppressiva). Eine Ersatztherapie (d. h. Thyroxin, Insulin oder physiologische Kortikoidersatztherapie aufgrund von Nieren- oder Hypophyseninsuffizienz etc.) wird nicht als Form einer systemischen Behandlung eingestuft und ist zulässig. ◆ Keine Vorgeschichte einer malignen hämatologischen Erkrankung oder eines malignen soliden Primärtumors, sofern nicht seit fünf Jahren eine Remission vorliegt. Patienten mit einem Gleason-Score von <6 bei Prostatakrebs der Kategorie pT1-2, oberflächlichem Blasenkrebs, nicht-melanomatösem Hautkrebs oder Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses sind für die Teilnahme geeignet. ◆ Kein vorheriges allogenes Gewebe-/solides Organtransplantat ◆ Keine aktive Infektion mit Behandlungsbedarf ◆ Keine operations- oder chemotherapiebezogene Toxizität
--	--

	<p>(Toxizität abgeklungen auf Grad 1 [siehe Anhang D], mit Ausnahme von Alopezie, Erschöpfung, Neuropathie und Appetitmangel/Übelkeit)</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Weibliche Patienten müssen unabhängig von der Gebärfähigkeit einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest beim Screening (innerhalb von 72 Stunden vor der ersten Dosis der Studienmedikation) vorweisen. Falls der Urintest nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. Damit die Patientin für die Teilnahme geeignet ist, muss der Serum-Schwangerschaftstest negativ sein. Keine vorliegende Gebärfähigkeit ist definiert als (durch andere als medizinische Gründe): <ul style="list-style-type: none"> ◆ ≥ 45 Jahre alt und keine Monatsblutung über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr ◆ Amenorrhoe seit mehr als zwei Jahren ohne Hysterektomie und Oophorektomie und FSH-Wert im postmenopausalen Bereich anhand Beurteilung vor der Studie (Screening) ◆ Vorliegen eines Status nach Hysterektomie, Oophorektomie oder Tubenligation. Eine dokumentierte Hysterektomie oder Oophorektomie muss durch medizinische Aufzeichnungen des durchgeführten Eingriffs oder anhand einer Ultraschalluntersuchung bestätigt werden. Eine Tubenligation muss durch medizinische Aufzeichnungen des durchgeführten Eingriffs bestätigt werden. Andernfalls muss die Teilnehmerin bereit sein, während der gesamten Studiendauer zwei angemessene Barrieremethoden anzuwenden, und zwar ab dem Screening-Besuch und für 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung (siehe Anhang M). Die Informationen müssen ordnungsgemäss in den Quelldokumenten am jeweiligen Prüfzentrum erfasst werden. ◆ Bei vorliegender Gebärfähigkeit müssen die Patientinnen bereit sein, während der gesamten Studiendauer zwei angemessene Barrieremethoden anzuwenden, und zwar ab dem Screening-Besuch und bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis des Chemotherapeutikums und der Prüfpräparate, wie im Prüfplan spezifiziert. <p>Hinweis: Sexuelle Enthaltensamkeit ist akzeptabel, falls dies die übliche und bevorzugte Vorgehensweise der Teilnehmerin in Bezug auf Empfängnisverhütung ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Männliche Patienten mit einem weiblichen Partner im gebärfähigen Alter müssen sich damit einverstanden erklären, während der gesamten Studiendauer zwei angemessene Barrieremethoden anzuwenden, und zwar ab dem Screening-Besuch und für 120 Tage nach der letzten Dosis des
--	--

	<p>Studienmedikaments (siehe Anhang M). Männliche Patienten mit schwangerer Partnerin müssen sich zur Anwendung von Kondomen bereit erklären. Die schwangere Partnerin muss keine zusätzliche Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p>Hinweis: Sexuelle Enthaltsamkeit ist akzeptabel, falls dies die übliche und bevorzugte Vorgehensweise des Teilnehmers in Bezug auf Empfängnisverhütung ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Stillende Patientinnen sollten vor der ersten Dosis des Prüfpräparats mit dem Stillen aufhören und bis 44 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats nicht stillen. ◆ Nichtvorliegen schwerer Begleiterkrankungen, die nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie und/oder die Verabreichung der Behandlung beeinträchtigen könnten ◆ Der Patient ist nicht geeignet, wenn er ein direkter Angehöriger (z. B. Ehegatte, Elternteil/gesetzlicher Vormund, Geschwister oder Kind) eines Studienmitarbeiters oder des Auftraggebers der Studie ist bzw. einen solchen Angehörigen hat, der direkt an dieser Studie beteiligt ist, es sei denn, es wird dem jeweiligen Patienten per Zustimmung durch den Vorsitzenden des institutionellen Prüfungsausschusses (<i>Institutional Review Board, IRB</i>) oder seinen Stellvertreter eine Ausnahmeerlaubnis mit Blick auf dieses Kriterium erteilt. <p>Nach dem Aufnahmeschritt in ORTA wird der Patient durch das <i>Interactive Voice-Response-System (IVRS, Interaktives Sprachbeantwortungssystem)</i> automatisch randomisiert.</p> <p>Wichtiger Hinweis: Alle Eignungskriterien müssen erfüllt werden. Eine Abweichung von zwei Tagen ist zulässig.</p>
<p>Behandlung Prüfprodukt, Dosis, Dauer und Art der Verabreichung</p>	<p>Pembrolizumab in einer Dosis von 200 mg, verabreicht durch i.v. Infusion alle drei Wochen über einen Zeitraum von einem Jahr.</p> <p>Placebo verabreicht durch i.v. Infusion alle drei Wochen über einen Zeitraum von einem Jahr.</p>
<p>Kriterien für die Beurteilung Wirksamkeit</p>	<p>Krankheitsfreies Überleben (DFS) Die Definition des Datums des Krankheitsrezidivs wird in Abschnitt 7.1.1.3 aufgeführt. Ein Krankheitsrezidiv kann ein lokoregionales Rezidiv, ein entfernt liegendes Rezidiv (Metastasen) oder ein zweiter Primärtumor sein. NSCLC und eine zweite maligne Erkrankung werden als Ereignisse eingestuft.</p> <p>Das DFS wird berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der Krankheitsprogression oder dem Datum des Todes (gleich welcher Ursache). Das Datum des ersten dokumentierten Krankheitsrezidivs (sofern zutreffend) wird als Datum des Ereignisses verwendet. Die Daten von lebenden Patienten ohne</p>

	<p>Nachweis eines Krankheitsrezidivs bei ihrem letzten Besuch werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.</p> <p>Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes, gleich welcher Ursache. Die Daten der Nachbeobachtung von noch lebenden Patienten werden zum Zeitpunkt des letzten Besuchs/Kontakts zensiert.</p> <p>Lungenkrebspezifisches Überleben (LCSS) wird berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes (speziell aufgrund von Lungenkrebs). Die Daten der Nachbeobachtung von noch lebenden Patienten werden zum Zeitpunkt des letzten Besuchs/Kontakts zensiert. Die Daten von Patienten, die nicht aufgrund von Lungenkrebs versterben, werden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p>
Sicherheit	<p>Alle Patienten, die mit der Behandlung begonnen haben, werden in den Gesamtsicherheitsanalysen berücksichtigt.</p> <p>Patienten, die aufgrund von Toxizität die Behandlung abgebrochen haben, werden immer in den Sicherheitsanalysen berücksichtigt.</p>

<p>Statistische Methoden</p>	<p>Zeit bis zum Ereignis (ereigniszeitbezogene Endpunkte)</p> <p>Die Analysen der primären und sekundären Endpunkte (DFS, OS und LCSS) werden anhand aller randomisierten Patienten gemäss dem Intent-to-Treat-Prinzip durchgeführt.</p> <p>Schätzungen und Konfidenzintervalle</p> <p>Schätzungen des medianen DFS, OS und LCSS erfolgen anhand der Kaplan-Meier-Methode. Das 95%ige Konfidenzintervall (CI) für den Median wird durch Anwendung der reflektierten CI-Methode berechnet.</p> <p>Schätzungen der ereignisfreien Rate bei einem festgelegten Zeitpunkt erfolgen durch Anwendung der Kaplan-Meier-Methode, das 95%ige CI wird durch die Greenwood-Formel für Standardabweichung berechnet. Schätzungen der Hazard Ratios und die Ermittlung des 95%igen CI erfolgen durch das Cox-Regressions-Modell. Kaplan-Meier-Kurven werden für den Prüf- und den Kontrollarm im selben Diagramm erstellt.</p> <p>Folgerungen: Statistische Testmethoden für Vergleiche</p> <p>Die primären Endpunkte werden analysiert anhand einer proportionalen Hazard-Regression nach Cox, das um die folgenden Kovariaten korrigiert ist: Stadium, IHC PD-L1-Expression, adjuvante Chemotherapie, Regionen, Histologie und Raucherstatus. Ein Permutationstest [Literaturhinweis 75] wird als Primärtest angewendet, um den Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm in Bezug auf die primären und ko-primären Endpunkte zu vergleichen. Der Wald-Test ohne Permutation der Zuteilungssequenz wird als unterstützende Analyse für den primären und sekundären Endpunkt angewendet. Eine Empfindlichkeitsanalyse beinhaltet Geschlecht und Alter als zusätzliche Korrekturfaktoren im Cox-Regressionsmodell. Ein Log-Rank-Test ohne Korrekturfaktoren zum Vergleich der beiden Arme wird ebenfalls als Empfindlichkeitsanalyse durchgeführt. Die Analyse in Bezug auf die sekundären Endpunkte basiert auf dem Cox-Regressionsmodell und dem Log-Rank-Test.</p> <p>Toxizität</p> <p>Die Analyse der Toxizität basiert auf der Sicherheitspopulation. Der schlechteste, in der gesamten Behandlungsdauer beobachtete Grad an Toxizität/unerwünschten Ereignissen gemäss CTCAE-Kriterien, Version 4, wird ausgewiesen. In der Primäranalyse erfolgt keine formale statistische Analyse zum Vergleich der Toxizität in beiden Armen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Die Analysen in Bezug auf die Lebensqualität werden in Kapitel 10.5 erläutert.</p>
-------------------------------------	---

	<p>Anteil der PD-L1 + Expression</p> <p>Der Anteil der PD-L1-Expression – negativ (keine Färbung), schwach positiv, Anteilsscore (<i>Proportion Score</i>, PS) 1–49 % und stark positiv (PS ≥ 50 %) – wird kontrolliert und gemeldet, wenn Daten von ungefähr 100 Patienten vorliegen. Im Fall einer grossen Abweichung von der aktuellen Annahme der PD-L1-Expression, wird eine angemessene statistische Anpassung erwogen.</p>
<p>Pharmakokinetik- und Pharmakodynamikbewertungen</p>	<p>Zur weiteren Bewertung der Immunogenizität von Pembrolizumab und der Pembrolizumab-Exposition bei dieser Indikation und auch zur Bewertung des vorgeschlagenen Dosierungsregimes werden gegenwärtig Probeentnahmen zur Analyse der Antikörper gegen Medikamente (ADA) und PK geplant.</p> <p>Nähere Informationen zur Probenentnahme finden Sie in den Abschnitten 6.3, 6.7 und 6.9.2.</p> <p>Wenn fortlaufende ADA- und/oder PK-Ergebnisse mit den ADA- und/oder PK-Daten aus anderen klinischen Studien zu Pembrolizumab weiterhin im Einklang stehen, kann entschieden werden, dass in dieser Studie keine weiteren Proben entnommen oder Analysen durchgeführt werden.</p>
<p>Translationale Forschung</p>	<p>Die explorativen Parameter im Rahmen dieser Studie werden gemäss aktuellem fachspezifischem Kenntnisstand bei fortschreitender Studiendauer und zum Zeitpunkt des Studienabschlusses verfeinert.</p> <p>Eine vorläufige Angabe der Hauptziele des translationalen Forschungsprojektes könnte zumindest (d. h. nicht darauf beschränkt) wie folgt lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Biomarker-Beurteilung, einschliesslich, aber nicht beschränkt auf PD-L1, PD-L2 und weitere Immun-Biomarker (Immun-Plattform), die mit Tumorgewebe bzw. mit Blutproben durchgeführt wird ◆ Intratumorale Heterogenität der PD-L1-Expression ◆ Vergleich der PD-L1-Expression zwischen dem Primärtumor und dem Rezidiv (optionale erneute Biopsie) ◆ Untersuchung/Erforschung weiterer Marker der T-Zell-Aktivierung bei den PD-L1-positiven und -negativen Patienten ◆ DNA-Mutationsbelastung und Nanostring-RNA-Analyse.
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30), Version 3, EORTC QLQ-LC13 und EQ5D beurteilt.</p>