

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*KEYTRUDA® in Kombination mit Gemcitabin und
Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal
fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder
metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	27
4.2.1 Fragestellung	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	29
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte	38
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden	47
4.2.5.3 Meta-Analysen	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	78
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	79

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	83
4.3.1.3.1.1.1	Gesamtüberleben - RCT	83
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	86
4.3.1.3.1.2.1	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) - RCT	86
4.3.1.3.1.2.2	Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand - RCT.....	93
4.3.1.3.1.2.3	Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT	115
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	120
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	120
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen - RCT.....	129
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten - RCT	129
4.3.1.3.1.4.2	Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) - RCT.	137
4.3.1.3.1.4.3	Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) - RCT	175
4.3.1.3.1.4.4	Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) - RCT..	180
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	185
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	190
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	201
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	213
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	215
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	215
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	215
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	215
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	216
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	219
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	219
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	220
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	221
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	221
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	223
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	223
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	224
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	224
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	224
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	225
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	226

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	226
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	227
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	231
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	232
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	232
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	232
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	232
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	232
4.6	Referenzliste.....	234
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		243
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		245
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		246
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		260
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		271
Anhang 4-G : Weitere Ergebnisse		287

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	18
Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 966	20
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	30
Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten.....	39
Tabelle 4-5: Systematik zur Darstellung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)	49
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0	55
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-16: Übersicht zu den präspezifizierten Datenschnitten für KEYNOTE 966	76
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	83
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	86
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 966	91
Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 966.....	91
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	93
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-32: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte	115
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	120
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ..	129
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT).....	137
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	138
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	175
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI).....	180
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	187
Tabelle 4-55: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	189
Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1).....	191
Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2).....	191
Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	192
Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	193

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	195
Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten.....	196
Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) 197	
Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	199
Tabelle 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)	200
Tabelle 4-65: 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	202
Tabelle 4-66: 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	203
Tabelle 4-67: 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	204
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	216
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	217

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> für indirekte Vergleiche	217
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	218
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	221
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	221
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	222
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	222
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	224
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	224
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	231
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 966	261
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 966.....	272

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung].....	54
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 966.....	85
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 966	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 966.....	90
Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966.....	98
Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	99
Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966.....	100
Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	101
Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966.....	102
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966.....	103
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966.....	104
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966 ..	105
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966..	106
Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Ikterus des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966	107

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966	108
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966	109
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966 .	110
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966.....	111
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Drainagebeutel/-schläuche des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966.....	112
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sorge um Gewichtsverlust des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966.....	113
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 966.....	114
Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 966.....	118
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	123
Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	124
Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	125
Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	126
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966	127
Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966.....	128
Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 966	133
Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 966	134

Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 966	135
Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 966	136
Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	146
Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	147
Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	148
Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Abdominalschmerz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	149
Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schmerzen Oberbauch für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	150
Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dyspepsie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	151
Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	152
Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leberabszess für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	153
Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kontusion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	154
Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966	155
Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypochlorämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	156
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rückenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	157

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schwindelgefühl für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	158
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	159
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966	160
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	161
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	162
Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966	165
Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	166
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	167
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leberabszess für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966.....	171
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 966	178
Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 966	179
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende HECI der Studie KEYNOTE 966.....	183
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 966.....	184
Abbildung 59: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 966.....	270

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce/AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
APaT	All-Participants-as-Treated
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BICR	Blinded Independent Central Review
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Covid-19	Coronavirus Disease 2019
CPS	Combined Positive Score
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dFDR	Double False Discovery Rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC QLQ-BIL21	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDR	False Discovery Rate
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HECI	Hepatic Events of Clinical Interest (Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse)
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
MID	Minimal Important Difference (Minimale klinisch relevante Veränderung)
Min	Minimum
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSI	Mikrosatelliten-Instabilität
MSI-H	Microsatellite Instability-High (Mikrosatelliteninstabilität)
MSS	Microsatellite Stable
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patient:innen
n	Patient:innen mit Ereignis
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)

Abkürzung	Bedeutung
n.p.	Not performed (nicht durchgeführt; kein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation)
n.s.	Nicht signifikant
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L	Programmed Cell Death
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PDT	Photodynamische Therapie
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Terms
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-To-Event
U/L	Units/Liter
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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 Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (im Folgenden auch mit Gemcitabin/Cisplatin bezeichnet) für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Der Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin 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 + Gemcitabin/Cisplatin 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 MEDLINE, 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 Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 966 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	Ausschlussgrund
E1 Population	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom, die noch keine Therapie erhalten haben	Nicht E1
E2 Intervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichs-therapie	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Nicht E3
E4 Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	Nicht E5
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar ^a	Nicht E7
a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden, wird ausgeschlossen. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.		

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 Studienberichte und/oder Studienprotokolle. 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 mit Hilfe 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 Time-To-Event-Analysen der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Nebenwirkungen wird die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben.

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 dargestellt. Zudem werden alle a priori definierten Subgruppenmerkmale für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf mögliche Effektmodifikationen berücksichtigt. 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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 966 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 966 ist eine offene, multizentrische, randomisierte und aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der Therapie mit Placebo + Gemcitabin/Cisplatin bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region, Krankheitsstatus und Entstehungsort in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 966 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse des finalen Datenschnitts vor (15. Dezember 2022). Dieser wird für die vorliegende Nutzenbewertung 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.

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

Tabelle 4-2: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 966

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Mortalität								
Gesamtüberleben	533 ^h	414 (77,7)	12,7 [11,5; 13,6]	536 ^h	443 (82,6)	10,9 [9,9; 11,6]	0,83 [0,72; 0,95]	0,007
Morbidität								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	533 ^h	479 (89,9)	8,6 [7,9; 9,3]	536 ^h	494 (92,2)	7,7 [6,9; 8,3]	0,86 [0,75; 0,97]	0,018
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	489 ⁱ	364 (74,4)	1,45 [1,41; 1,64]	496 ⁱ	371 (74,8)	1,48 [1,41; 2,10]	1,02 [0,88; 1,18]	0,810
Übelkeit und Erbrechen	489 ⁱ	301 (61,6)	2,60 [2,10; 3,22]	496 ⁱ	315 (63,5)	2,60 [2,14; 3,02]	0,95 [0,81; 1,12]	0,570
Schmerzen	489 ⁱ	285 (58,3)	4,17 [3,48; 5,42]	496 ⁱ	304 (61,3)	3,81 [2,99; 4,40]	0,91 [0,77; 1,07]	0,241
Dyspnoe	489 ⁱ	264 (54,0)	4,83 [3,78; 5,65]	496 ⁱ	273 (55,0)	4,40 [3,45; 6,21]	0,95 [0,80; 1,12]	0,534
Schlaflosigkeit	489 ⁱ	251 (51,3)	5,29 [3,94; 6,93]	496 ⁱ	242 (48,8)	5,78 [4,63; 8,77]	1,08 [0,90; 1,29]	0,407
Appetitverlust	489 ⁱ	286 (58,5)	3,71 [2,79; 4,44]	496 ⁱ	264 (53,2)	4,40 [3,88; 5,62]	1,19 [1,00; 1,40]	0,047
Verstopfung	489 ⁱ	273 (55,8)	3,15 [2,73; 4,17]	496 ⁱ	276 (55,6)	3,06 [2,33; 4,80]	1,02 [0,86; 1,20]	0,846
Diarrhö	489 ⁱ	195 (39,9)	10,65 [7,62; 14,78]	496 ⁱ	191 (38,5)	11,93 [8,77; 18,17]	1,03 [0,84; 1,26]	0,804
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-BIL21 Symptomskalen								
Essen	482 ⁱ	282 (58,5)	3,78 [3,48; 4,93]	490 ⁱ	269 (54,9)	4,37 [3,48; 5,32]	1,10 [0,93; 1,30]	0,288
Ikterus	482 ⁱ	275 (57,1)	4,17 [3,38; 5,32]	490 ⁱ	246 (50,2)	5,13 [3,65; 6,74]	1,22 [1,02; 1,45]	0,027
Fatigue	482 ⁱ	350 (72,6)	1,51 [1,41; 2,07]	490 ⁱ	338 (69,0)	2,10 [1,64; 2,69]	1,18 [1,01; 1,37]	0,033

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^{c,d}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^{c,d}	Hazard Ratio ^{e,f}	p-Wert ^{e,f,g}
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Schmerzen	482 ⁱ	212 (44,0)	8,58 [6,47; 10,74]	490 ⁱ	212 (43,3)	9,17 [6,97; 11,93]	1,02 [0,84; 1,24]	0,838
Angst	482 ⁱ	253 (52,5)	5,62 [4,83; 7,59]	490 ⁱ	227 (46,3)	8,12 [5,62; 9,79]	1,18 [0,99; 1,42]	0,069
Nebenwirkungen der Behandlung	482 ⁱ	342 (71,0)	1,41 [1,35; 1,68]	490 ⁱ	329 (67,1)	1,84 [1,45; 2,27]	1,17 [1,01; 1,37]	0,039
Drainagebeutel/-schläuche	482 ⁱ	105 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	490 ⁱ	109 (22,2)	Nicht erreicht [24,41; -]	1,00 [0,76; 1,31]	0,995
Sorge um Gewichtsverlust	482 ⁱ	199 (41,3)	11,24 [7,56; -]	490 ⁱ	205 (41,8)	10,61 [7,56; 15,70]	1,02 [0,84; 1,25]	0,808
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS	491 ⁱ	231 (47,0)	6,51 [4,86; 9,43]	500 ⁱ	234 (46,8)	8,31 [6,44; 9,36]	1,07 [0,89; 1,29]	0,453
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	489 ⁱ	297 (60,7)	3,52 [2,79; 4,40]	496 ⁱ	310 (62,5)	2,99 [2,50; 3,71]	0,91 [0,77; 1,06]	0,227
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 15 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Emotionale Funktion	489 ⁱ	245 (50,1)	5,55 [4,27; 8,12]	496 ⁱ	225 (45,4)	6,47 [5,26; 9,89]	1,20 [1,00; 1,44]	0,052
Kognitive Funktion	489 ⁱ	294 (60,1)	3,25 [2,56; 3,71]	496 ⁱ	316 (63,7)	3,09 [2,76; 3,52]	0,93 [0,79; 1,09]	0,363
Körperliche Funktion	489 ⁱ	320 (65,4)	3,48 [2,83; 3,94]	496 ⁱ	325 (65,5)	2,92 [2,69; 3,48]	0,97 [0,83; 1,14]	0,733
Rollenfunktion	489 ⁱ	328 (67,1)	2,33 [2,07; 2,79]	496 ⁱ	346 (69,8)	2,20 [1,87; 2,73]	0,93 [0,80; 1,08]	0,361
Soziale Funktion	489 ⁱ	327 (66,9)	2,17 [2,07; 2,79]	496 ⁱ	328 (66,1)	2,27 [2,10; 2,79]	0,99 [0,85; 1,15]	0,891
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	529 ^j	276 (52,2)	37,0 [32,1; 50,1]	534 ^j	263 (49,3)	39,4 [30,1; 56,6]	1,06 [0,89; 1,25]	0,516

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{c,d} [95 %-KI]	Hazard Ratio ^{e,f} [95 %-KI]	p-Wert ^{e,f,g}
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	529 ^j	451 (85.3)	8.4 [7.0; 10.1]	534 ⁱ	449 (84.1)	7.3 [6.7; 9.3]	0.99 [0.87; 1.13]	0.902
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	529 ^j	138 (26.1)	101.6 [73.7; -]	534 ⁱ	122 (22.8)	Nicht erreicht [86.7; -]	1.12 [0.88; 1.42]	0.374

a: Datenschnitt: 15.12.2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen
e: Für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) und Entsethungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
h: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat
i: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set
j: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinientherapie gegenüber der zVT bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom 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 von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95]; $p = 0,007$). Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, im Median bei 12,7 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 10,9 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 12 bzw. zu Monat 24 beträgt 51,6 % bzw. 24,9 % im Interventionsarm und 44,1 % bzw. 18,1 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab relevant verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,97]; $p = 0,018$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, bei 8,6 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 7,7 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 1,19 [1,00; 1,40]; $p = 0,047$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen (EORTC QLQ-BIL21) für die Symptomskalen Ikterus (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,02; 1,45]; $p = 0,027$), Fatigue (HR [95 %-KI]: 1,18 [1,01; 1,37]; $p = 0,033$) und Nebenwirkungen der Behandlung (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,01; 1,37]; $p = 0,039$) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin feststellen. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BIL21 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Die beobachteten statistisch signifikanten Effekte sind jeweils sehr gering, zudem spiegeln sich die Ergebnisse nicht in den Daten zu den Nebenwirkungen wider (s. Abschnitte 4.3.1.3.1.4.1 und 4.3.1.3.1.4.2). Daher ist für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als **nicht belegt** anzusehen.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt. Das PFS zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,76; 0,99]; $p = 0,035$), zudem ist die mediane Dauer des Ansprechens mit 8,31 Monaten im Interventionsarm verlängert gegenüber 6,83 Monaten im Kontrollarm.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

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 + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms die Lebensqualität von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin/Cisplatin nicht schlechter ist, ist für die Patient:innen als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich für keinen der drei Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

In der Gesamtschau zeigt sich für Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin keine relevante Auswirkung auf das Auftreten von Nebenwirkungen. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erhalten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin somit **nicht belegt**.

Gesamtfazit

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zVT Gemcitabin/Cisplatin eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie. Insbesondere die beobachteten deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben spiegeln den hohen patientenrelevanten Nutzen wider.

Eine Folgetherapie stellt für Patient:innen eine körperliche und psychosoziale Belastung dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin zeigte sich gegenüber der zVT ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Hinsichtlich des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen sind keine signifikanten Effekte zu erkennen. Die beobachteten Nachteile bei einzelnen Symptomskalen der Krankheitssymptomatik werden aufgrund des weniger als geringen Ausmaßes als klinisch nicht relevant erachtet und zeigen zudem keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Lebensqualität und die Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind in ihrer Auftretenshäufigkeit ähnlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Diese sind in hohem Maße der platinbasierten Chemotherapie zuzurechnen, die in beiden Studienarmen gegeben wird. Es ist festzuhalten, dass die in der Studie KEYNOTE 966 statistisch überprüften Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 966 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.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die Senkung des Sterberisikos und die verlängerte Zeit bis zur Folgetherapie oder dem Tod sind primäre Therapieziele bei der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Zudem ergaben sich keine negativen Auswirkungen auf die Nebenwirkungen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zum einen von der deutlichen Wirksamkeit profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen gegenüber der zVT zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Behandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patient:innen eine Intervention mit kurativer Zielsetzung ein Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patient:innen befinden sich im palliativen Setting.

Intervention

Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patient:innen sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2019-B-063 die zVT zur Erstlinientherapie von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom wie folgt fest (2):

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Im Oktober 2023 wurde eine erneute Beratung beim G-BA (2023-B-219) durchgeführt. Im Zuge dieser Beratung wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bestätigt (2).

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (2). Dies entspricht einem direkten Vergleich zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der vom G-BA benannten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (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 A umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation der erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie.

Die Prüflintervention ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Pembrolizumab muss gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen oder 400 mg alle sechs Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden (1).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2019-B-063 die zVT zur Erstlinientherapie von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom wie folgt fest (2):

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Im Oktober 2023 wurde eine erneute Beratung beim G-BA (2023-B-219) durchgeführt. Im Zuge dieser Beratung wurde Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bestätigt (2).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der zVT 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, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt wird (1).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wird 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	Ausschlussgrund
E1 Population	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom, die noch keine Therapie erhalten haben	Nicht E1
E2 Intervention	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg i. v. alle drei Wochen oder 400 mg i. v. alle sechs Wochen in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichs-therapie	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin	Nicht E3
E4 Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	Nicht E5
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar ^a	Nicht E7
a: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden, wird ausgeschlossen. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (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 im 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

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 im 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), welche AMIS seit dem Jahr 2020 ersetzt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publikationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

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

Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden im 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 im 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 im 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.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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 mit Hilfe 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 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 4-14 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 nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Übersicht zu den Endpunktkategorien und Endpunkten

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</u> • <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</u> <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30^a – Symptomskalen des EORTC QLQ-BIL21 – EQ-5D VAS • <u>Ergänzende Morbiditätsendpunkte^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Progressionsfreies Überleben^c – Objektive Ansprechrate – Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> – Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt^b – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) • <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende AEOSI – Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) • <u>Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI)^b</u> <ul style="list-style-type: none"> – Schwerwiegende HECI – Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5)

Endpunktkategorie	Endpunkte
	<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>b: Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>c: In der Fachinformation auch als Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bezeichnet.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-BIL21: Biliary Carcinoma Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala</p>

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Entsprechend wird dieser Endpunkt auch im Sozialgesetzbuch (SGB) V als eine der vorrangig zu berücksichtigenden Zielgrößen genannt (3, 4).

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Eine Folgetherapie wird oftmals dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand der Patient:innen verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patient:innen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Bei Patient:innen mit biliären Tumoren spielt die Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle. Als erste Folgetherapie werden systemische Therapien und/oder Radiotherapien berücksichtigt. In der primären Analyse wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder bis zum Tod dargestellt, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Ergänzend wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ohne Berücksichtigung weiterer Ereignisse berichtet. Für diese Analyse erfolgt eine Zensurierung zum Zeitpunkt des Todes.

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 (8). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können, eine große Belastung dar. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten einer Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (9), EORTC QLQ-BIL21 (10, 11) und die EQ-5D VAS (12).

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter und etablierter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurden (9, 13-15). Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu 5 verschiedene Fragen zu 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), zu 9 Symptomskalen/Einzelsymptomen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala Globaler Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Die Skala Finanzielle Schwierigkeiten wird als nicht patientenrelevant erachtet und nicht herangezogen. Auf die Darstellung im vorliegenden Dossier wird daher verzichtet.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).

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

Die 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 (17). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (17, 18). Bei Tumorpatient:innen kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (19). 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 (19). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen, welches die Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (18, 20-22).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumorthherapie, 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 (23). Die Krebserkrankung selbst kann ebenfalls zu Unwohlsein führen (24). 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 (25). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (24).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (26). 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 (26). 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 (27, 28).

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Beim Auftreten von Dyspnoe führt die Atmung nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen. 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 (29). Dyspnoe gehört zu den Symptomen, die von Krebspatient:innen als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Eine ungenügende 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 (30). Schätzungen zufolge leiden 30 % bis 60 % der Krebspatient:innen unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und dem Verlauf der Erkrankung (31, 32).

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö

Viele Krebspatient:innen leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (33). 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 (34, 35). 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 (34).

EORTC QLQ-BIL21

Der EORTC QLQ-BIL21 wurde speziell für das biliäre Karzinom entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert (10, 11). Er wird begleitend zum EORTC QLQ-C30 eingesetzt und umfasst 21 Fragen zu spezifischen Symptomen biliärer Karzinome. Höhere Werte stehen für eine schlechtere Lebensqualität. Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Fünf Skalen: Schmerzen, Fatigue, Ikterus, Angst, Essen
- Drei Einzelfragen: Nebenwirkungen der Behandlung, Drainage („Hatten Sie Schwierigkeiten mit Drainageschläuchen/-beuteln?“), Gewichtsverlust („Haben Sie sich Sorgen über Ihren Gewichtsverlust gemacht?“)

Die Auswertung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen (36). Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert wird für beide Fragebögen als klinisch relevant angesehen (Minimale klinisch relevante Veränderung [Minimal Important Difference, MID]) und stellt zudem eine anerkannte und hinreichende Annäherung an das von der Formatvorlage geforderte Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite dar (16).

Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 werden von den Patient:innen selbst ausgefüllt und spiegeln somit direkt die Auswirkung der Behandlung und Krankheit auf die Patient:innen mit biliärem Karzinom wider. Der Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 gilt als krankheitsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 ebenfalls als patientenrelevant. Beide Fragebögen wurden auch im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Durvalumab von IQWiG und G-BA als patientenrelevant erachtet und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (37, 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 (39, 40). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung lediglich die VAS berücksichtigt wird. Die VAS

wird regelhaft in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen und akzeptiert. Anhand der VAS schätzen die Patient:innen ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (41). Entsprechend der methodischen Vorgaben der Formatvorlage werden im vorliegenden Dossier jedoch post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkte) dargestellt (42). 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 (40). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a 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.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Damit ermöglicht der Endpunkt PFS über die Ermittlung einer Progression eine frühzeitige Anpassung der Therapie (7, 8, 43). Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden das Progressionsfreie Überleben, die Objektive Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen als ergänzende Morbiditätsendpunkte 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 (8). Bei Patient:innen mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken können. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über den validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 (9).

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.

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, Fatigue, 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 (44).

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 (45). Krebspatient:innen werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihren bisherigen Rollen 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 (27).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Zu psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Angst vor einem Progress, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (46). Darüber hinaus können die Patient:innen an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patient:innen auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert et al. (2014) (47), 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 (27).

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Viele Krebspatient:innen oder Remissionspatient:innen leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (48). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs beeinflusst werden, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerungsvermögen) und die exekutive Funktion (27, 49). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (50). Patient:innen berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was deren Lebensqualität schwer beeinträchtigt (51).

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 (27). In der Folge werden die Patient:innen in ihren Aktivitäten eingeschränkt, wodurch das psychosoziale Umfeld beeinträchtigt werden kann.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Die Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [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 SOC und PT)

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (Systemorganklasse [System Organ Class, SOC] und Preferred Terms [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 25.1 - betrachtet. Die Darstellung von ausgewählten SOC und PT erfolgt ergänzend nach den in Tabelle 4-5 genannten Kriterien.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) als ergänzende Endpunkte dargestellt. Die Auswahl der AEOSI erfolgt dabei anhand einer Liste prädefinierter PT, welche auf Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab basiert und in Version 23.1 in der Studie verwendet wurde. Die Liste der PT sind ebenfalls nach MedDRA Version 25.1 kodiert.

Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI)

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Endpunkte Schwerwiegende HECI und Schwere HECI (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 alle randomisierten Patient:innen. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgen nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patient:innen der Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

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

All-Participants-as-Treated (APaT)

Die APaT-Population ist definiert als 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.

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

Full-Analysis-Set (FAS)

Die FAS-Population ist definiert als alle 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 derjenigen Behandlungsgruppe zugeordnet werden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wird für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D VAS).

Datenschnitte

Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet der zulassungsbegründende Datenschnitt (15. Dezember 2022). Eine detaillierte Übersicht der geplanten bzw. durchgeführten Datenschnitte aus der Studie KEYNOTE 966 bieten Abschnitt 4.3.1.2.1 und Tabelle 4-16.

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

Dichotome Endpunkte

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen 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 mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (52). Die Analyse wird stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) und Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch). Im Fall von zu kleinen Strata können diese wie präspezifiziert zusammengefasst werden.

Time-To-Event (TTE) Endpunkte

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse [SOC und PT]) werden mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen (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 Region (Asien vs. Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) und Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch). Im Fall von zu kleinen Strata können diese wie präspezifiziert zusammengefasst werden. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird ein unstratifiziertes Modell verwendet.

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

Ergänzende Darstellung der patientenberichteten Endpunkte

Für die patientenberichteten Endpunkte wird zudem eine deskriptive Übersicht zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten für alle Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und EQ-5D VAS) ergänzend dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inklusive Standardabweichung), der Median (inkl. erstes und drittes Quartil), sowie Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Studienverlauf.

Auswertungsmethode der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

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 mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem

Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. 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 (53) bzw. auf Ebene der PT anhand der Double FDR (dFDR) Methodik (54) 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.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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.

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

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.

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 966 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die dargestellte Analyse (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Da in der vorliegenden Studie laut Studienprotokoll ein Wechsel („Cross-over“) zwischen den Behandlungsarmen nicht erlaubt war, fand lediglich ein bedarfsgesteuerter Wechsel auf eine onkologische Folgetherapie statt, die eine andere systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein kann. Insgesamt wechselte ca. die Hälfte der Patient:innen vom Chemotherapie-Arm auf eine onkologische Folgetherapie.

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 den primären Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt und 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 statistisch 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 mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 1).

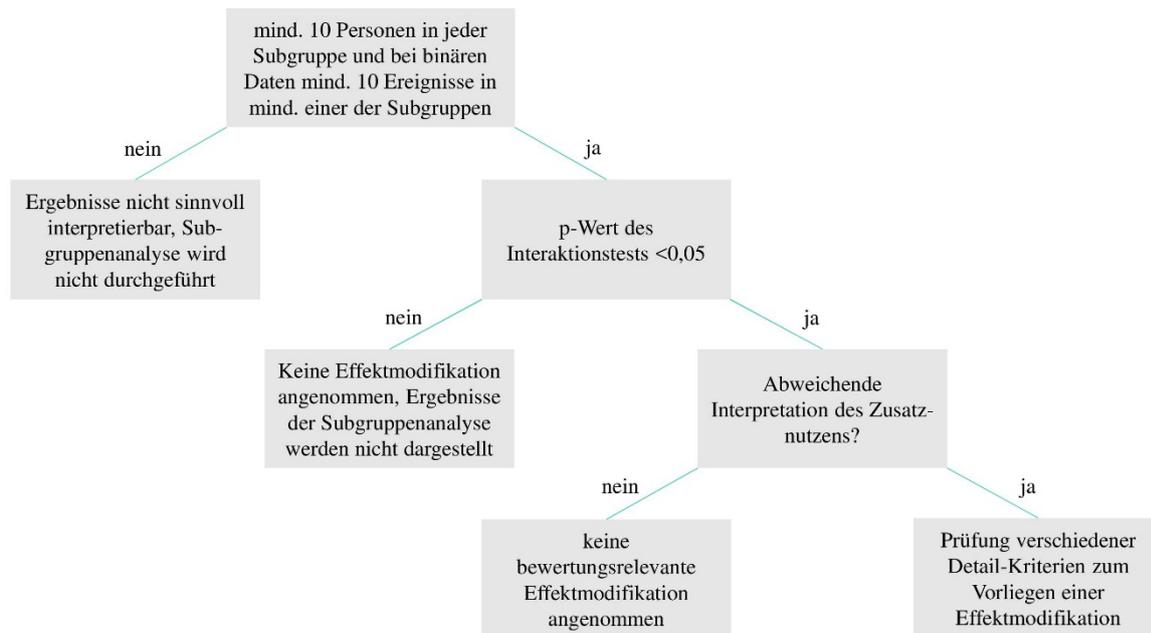


Abbildung 1: Mehrstufiges Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen und methodisches Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen [Eigene Darstellung]

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 4-6 genannten Kriterien erfüllt sind (4). Sollten diese nicht erfüllt sein, erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Subgruppe.

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0

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

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

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein unterschiedlicher Effekt in den Subgruppen vorliegt. In diesem Fall ist ausschließlich das Ergebnis der Gesamtstudie relevant und es wird auf eine Darstellung der jeweiligen Subgruppenanalysen im Ergebnisteil des Dossiers 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 möglichen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung dieser Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen Unterschiede in der Interpretation des Zusatznutzens zwischen den Subgruppenanalysen und den Analysen der 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 angenommen, dass keine bewertungsrelevante Effektmodifikation vorliegt.

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 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 (55, 56):

- 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 die Studie KEYNOTE 966

Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie KEYNOTE 966 und alle relevanten unerwünschten Ereignisse nach SOC/PT werden entsprechend der Verfo des G-BA (3) Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1)
- Region (Asien vs. Nicht-Asien)

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

- Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)
- Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben werden zudem folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Gallengangsstent/Gallengangsdrainage (ja vs. nein)
- Antibiotika innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn (ja vs. nein)
- vorangegangene Chemotherapie (ja vs. nein)
- Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)
- PD-L1 Expression (CPS ≥ 1 vs. < 1 vs. nicht determinierbar)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 4-7: 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 966 MK3475-966 NCT04003636	ja	ja	laufend	geplante Studiendauer: 38 Monate <u>präspezifizierte Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 15. Dezember 2021 Interimsanalyse II: 25. Mai 2022 finaler Datenschnitt: 15. Dezember 2022	Pembrolizumab + Gemcitabin + Cisplatin Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
KEYNOTE 966 China Extension Study MK3475-966 China Extension Study NCT04924062	nein	ja	laufend	geplante Studiendauer: 38 Monate <u>präspezifizierter Datenschnitt:</u> finaler Datenschnitt: 15. Dezember 2022	Pembrolizumab + Gemcitabin + Cisplatin Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 ist der 02. November 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 966 China Extension Study	Die Ergebnisse der chinesischen Verlängerungsstudie der KEYNOTE 966 werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Gründe hierfür sind das kleine Patientenkollektiv von nur ca. 4 % (n=46) gegenüber der globalen Studienkohorte der KEYNOTE 966 und die fragliche Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der chinesischen Kohorte sind zudem durchgehend konsistent mit denjenigen der globalen Kohorte, weshalb ein Einbeziehen der Studie in die Ableitung eines Zusatznutzens keinen Einfluss hätte.

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 02. November 2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ergab insgesamt 145 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 11) wurden die verbleibenden 134 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet.

Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 132 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Diese Publikationen erfüllen die Einschlusskriterien (Tabelle 4-3). Es handelt sich hierbei um die Studienpublikation der Studie KEYNOTE 966 und um ein Erratum zu dieser Publikation.

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

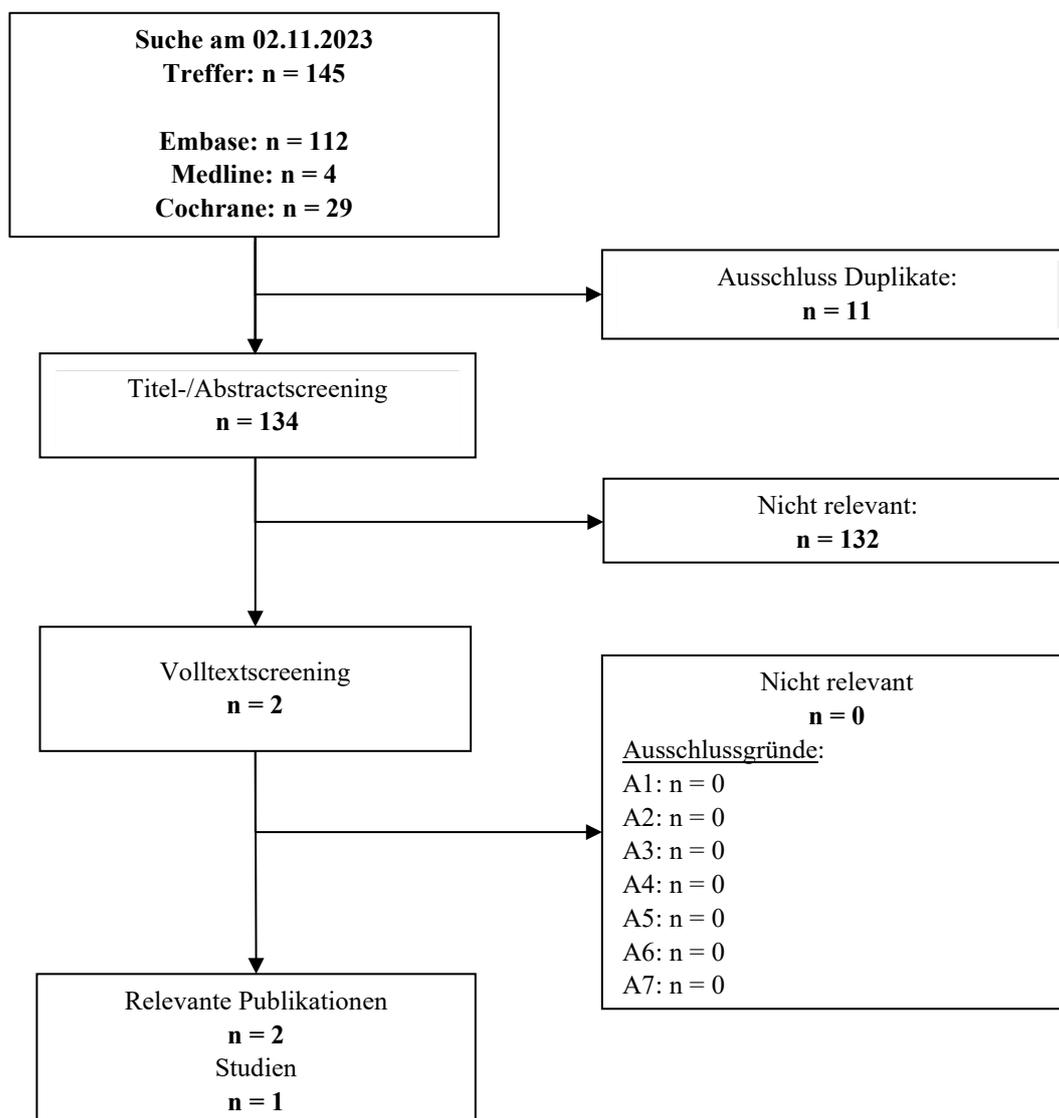


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) 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 02. November 2023 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie sowie die (asiatische) Erweiterung dieser Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-9). Über das Suchportal der EMA oder der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 13. November 2023 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 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keynote 966	NCT04003636 ClinicalTrials.gov (57) EudraCT 2019-000944-82 (58) ICTRP NCT04003636 (59)	ja	ja	laufend
Keynote 966 China Extension Study	NCT04924062 Clinical Trials (57) ICTRP NCT04924062 (60)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 02. November 2023.

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 4-7) 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 966 erfolgte am 13. November 2023 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KN 966
- Keynote 966
- 3475-966
- MK-3475-966
- NCT04003636
- NCT04924062
- 2019-000944-82

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 966 (siehe Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
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 4-10 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 13. November 2023.

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
KEY-NOTE 966	ja	ja	nein	ja (61)	ja (57-59)	ja
KEY-NOTE 966 - China Extension Study	nein	ja	nein	ja (62)	ja (60, 63)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 966	Randomisiert, aktiv-kontrolliert, Phase III, doppelblind, multizentrisch	Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem und/oder nicht resezierbarem biliärem Karzinom	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab + Chemotherapie ^a (N ^b = 533) Placebo + Chemo- therapie ^a (N ^b = 536)	<u>Studiendauer:</u> Screening: Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlung:</u> Bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität ^c <u>Nachbeobachtung:</u> ^d 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen <u>Präspezifizierte Datenschnitte:</u> Interimsanalyse I: 15. Dezember 2021 ^e	<u>171 Studienzentren in 21 Ländern:</u> Argentinien (5) Australien (5) Belgien (6) Brasilien (8) Chile (6) China (22) Deutschland (10) Frankreich (6) Hong Kong (5) Irland (2) Israel (4) Italien (7) Japan (10) Kanada (5) Malaysia (6) Neuseeland (1) Niederlande (5) Spanien (5) Südkorea (11) Taiwan (6) Thailand (7) Türkei (8)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre und explorative Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens Krankheits- symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ- BIL21, EQ-5D VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ- C30) Nebenwirkungen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patient:innen)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Interimsanalyse II: 25. Mai 2022 ^e Finaler Datenschnitt: 15. Dezember 2022 ^e	Vereinigtes Königreich (5) USA (16)	<u>Studienperiode:</u> 09/2019 – noch laufend
<p>a: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat, Studienpopulation</p> <p>c: Weitere Gründe für das Ende einer Behandlung: Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes, Noncompliance der Studienteilnehmer, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Schwangerschaft oder Administrative Gründe</p> <p>d: Bei Patient:innen die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren</p> <p>e: Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) herangezogen. Da bei der Interimsanalyse I (15.12.2021) und der Interimsanalyse II (25.05.2022) noch keine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, erfolgte keine Entblindung und es wurden keine weiteren Auswertungen zu diesen Datenschnitten durchgeführt. Daher werden diese Datenschnitte im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; N: Anzahl der Patient:innen; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

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

Studie	Pembrolizumab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 966	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-12) + Gemcitabin 1.000 mg/m ² KOF i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität + Cisplatin 25 mg/m ² KOF i. v. Infusion alle drei Wochen (maximal 8 Zyklen)	Placebo i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität + Gemcitabin 1.000 mg/m ² i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität + Cisplatin 25 mg/m ² i. v. Infusion alle drei Wochen (maximal 8 Zyklen)	<u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Begleittherapien, die für das Wohlergehen der Patient:innen notwendig sind. <u>Nicht erlaubte Begleittherapien</u> während der Screening- und Behandlungsphase: <ul style="list-style-type: none">• Anti-PD-1, Anti-PD-L1, ANTI-PD-L2 Substanzen oder andere Substanzen, die sich auf den T-Zell-Rezeptor auswirken• Andere Tumorthérapien im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet• Chemotherapien, die in der Vergangenheit unerwünschte Ereignisse von Grad 2 oder höher verursacht haben• Radiotherapien• Lebendimpfstoffe
a: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; PD-L: Programmed Cell Death; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2			

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

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	253 (47,5)	264 (49,3)
Männlich	280 (52,5)	272 (50,7)
Alter (Jahre), n (%)		
< 65	269 (50,5)	298 (55,6)
≥ 65	264 (49,5)	238 (44,4)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,3 (10,3)	61,8 (11,0)
Median (Q1; Q3)	64,0 (57,0; 71,0)	63,0 (55,0; 70,0)
Min, Max	23,0; 85,0	28,0; 84,0
Abstammung, n (%)		
Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (0,4)	1 (0,2)
Asiatisch	245 (46,0)	250 (46,6)
Schwarz oder Afroamerikaner	11 (2,1)	3 (0,6)
Mehrere	5 (0,9)	2 (0,4)
Eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln	1 (0,2)	0 (0,0)
Weiß	256 (48,0)	268 (50,0)
Fehlend	13 (2,4)	12 (2,2)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Latino	59 (11,1)	52 (9,7)
Nicht Hispanisch oder Latino	433 (81,2)	449 (83,8)
Nicht berichtet	32 (6,0)	31 (5,8)
Unbekannt	5 (0,9)	3 (0,6)
Fehlend	4 (0,8)	1 (0,2)
Region (nach Stratifizierungsfaktor)^d, n (%)		
Asien	242 (45,4)	244 (45,5)
Nicht-Asien	291 (54,6)	292 (54,5)
Region^e, n (%)		
Nordamerika	45 (8,4)	40 (7,5)
Rest der Welt	337 (63,2)	345 (64,4)
Westeuropa	151 (28,3)	151 (28,2)
Adjuvante Vortherapie		
Ja	47 (8,8)	48 (9,0)
Nein	486 (91,2)	488 (91,0)
Neo-adjuvante Vortherapie		
Ja	3 (0,6)	1 (0,2)
Nein	530 (99,4)	535 (99,8)
Vorheriger chirurgischer Eingriff, n (%)		
Ja	157 (29,5)	162 (30,2)
Nein	376 (70,5)	374 (69,8)
vorherige Strahlentherapie, n (%)		
Ja	21 (3,9)	28 (5,2)
Nein	512 (96,1)	508 (94,8)
Vorangegangene Chemotherapie, n (%)		
Ja	50 (9,4)	48 (9,0)
Nein	483 (90,6)	488 (91,0)
Vorangegangene PDT, n (%)		
Nein	533 (100,0)	536 (100,0)
PD-L1 Status (CPS\geq1), n (%)		
CPS \geq 1	363 (68,1)	365 (68,1)
CPS < 1	113 (21,2)	110 (20,5)
Nicht Determinierbar	57 (10,7)	61 (11,4)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
PD-L1 Status (CPS≥10), n (%)		
CPS < 10	273 (51,2)	289 (53,9)
CPS ≥ 10	203 (38,1)	186 (34,7)
Nicht Determinierbar	57 (10,7)	61 (11,4)
MSI Status, n (%)		
MSI-H	6 (1,1)	4 (0,7)
MSS	433 (81,2)	422 (78,7)
Nicht Determinierbar	94 (17,6)	110 (20,5)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)		
0	258 (48,4)	228 (42,5)
1	274 (51,4)	308 (57,5)
≥2	1 (0,2)	0 (0,0)
Entstehungsort, n (%)		
Extrahepatisch	98 (18,4)	105 (19,6)
Gallenblase	115 (21,6)	118 (22,0)
Intrahepatisch	320 (60,0)	313 (58,4)
Krankheitsstatus, n (%)		
Lokal fortgeschritten	60 (11,3)	66 (12,3)
Metastasierend	473 (88,7)	470 (87,7)
Hepatitis-B-Status^f, n (%)		
Chronische HBV Infektion	14 (2,6)	16 (3,0)
Klinisch überwundene HBV Infektion	150 (28,1)	149 (27,8)
Negativ	366 (68,7)	366 (68,3)
Fehlend	3 (0,6)	5 (0,9)
jegliche virale Hepatitis B^g, n (%)		
HBV Infektion	164 (30,8)	165 (30,8)
Negativ	366 (68,7)	366 (68,3)
Fehlend	3 (0,6)	5 (0,9)
Hepatitis-C-Status^h, n (%)		
HCV Infektion	1 (0,2)	1 (0,2)
Vorangegangene HCV Infektion	18 (3,4)	13 (2,4)
Negativ	514 (96,4)	520 (97,0)
Fehlend	0 (0,0)	2 (0,4)
jegliche virale Hepatitis Cⁱ, n (%)		
HCV Infektion	19 (3,6)	14 (2,6)
Negativ	514 (96,4)	520 (97,0)
Fehlend	0 (0,0)	2 (0,4)
Raucherstatus, n (%)		
Aktiv	56 (10,5)	49 (9,1)
Ehemalig	205 (38,5)	191 (35,6)
Nie-Raucher	272 (51,0)	295 (55,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)
Alkoholkonsumstatus		
nie Alkohol konsumiert	282 (52,9)	316 (59,0)
Alkoholkonsum/ früherer Alkoholkonsum	251 (47,1)	219 (40,9)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,2)
Krankheitsstadium, n (%)		
I	3 (0,6)	2 (0,4)
II	19 (3,6)	15 (2,8)

Charakteristika	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
III	36 (6,8)	47 (8,8)
IV	475 (89,1)	472 (88,1)
Gallengangsstent/Gallengangsdrainage, n (%)		
Ja	33 (6,2)	41 (7,6)
Nein	500 (93,8)	495 (92,4)
Antibiotika innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn, n (%)		
Ja	291 (54,6)	273 (50,9)
Nein	242 (45,4)	263 (49,1)
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022		
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
d: Asien: Republik Korea, Taiwan, Hongkong, Thailand, Japan, China und Malaysia; Nicht-Asien: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Frankreich, Deutschland, Irland, Israel, Italien, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten		
e: Nordamerika: Kanada und Vereinigte Staaten; Westeuropa - Belgien, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Spanien und Vereinigtes Königreich; Rest der Welt - Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, China, Hongkong, Israel, Japan, Korea, Republik, Malaysia, Neuseeland, Taiwan, Thailand und Türkei		
f: Chronische HBV-Infektion: Patient:in mit positivem Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen und/oder Hepatitis-B; DNA ist ein numerischer Wert (außer '<20 IU/mL'); Klinisch überwundene HBV-Infektion: Patient:in Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen negativ, und Hepatitis-B-DNA ist nicht nachweisbar oder '<20 IU/mL' und (Hepatitis-B-Core-IgG- und IgM-Antikörper positiv oder Hepatitis-B-Virus-Core-IgM-Antikörper positiv); Hepatitis-B-Status negativ - Patient:in Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen negativ und Hepatitis-B-DNA nicht nachweisbar oder '<20 IU/mL' und (Hepatitis-B-Kern-IgG- und IgM-Antikörper negativ oder Hepatitis-B-Virus-Kern-IgM-Antikörper negativ)		
g: HCV Infektion: Patient:innen mit Hepatitis C IgG Antikörper positiv und Hepatitis C Virus RNA ist numerischer Wert; Vorherige HCV Infektion - Patient:innen mit Hepatitis C IgG Antikörper positiv und Hepatitis C Virus RNA ist nicht nachweisbar; Hepatitis C Status Negativ - Patient:innen mit Hepatitis C IgG Antikörper negativ		
h: HBV Infektion: Patient:innen mit entweder chronischer HBV Infektion oder klinisch überwundener HBV Infektion		
i: HCV Infektion: Patient:innen mit entweder chronischer HCV Infektion oder früherer HCV Infektion		
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI-H: Microsatellite Instability-High; MSI: Mikrosatelliten-Instabilität; MSS: Microsatellite Stable; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PDT: Photodynamische Therapie; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b n (%)	Placebo + Chemotherapie ^b n (%)
Patient:innen in der Population ^c	533	536
Status der Studie		
Begonnen	533	536
Abgebrochen	414 (77,7)	446 (83,2)
Todesfall	409 (76,7)	443 (82,6)
Mit COVID-19 assoziiert	1 (0,2)	6 (1,1)
nicht mit Covid-19 assoziiert	394 (73,9)	426 (79,5)
unbekannte Assoziation mit Covid-19	14 (2,6)	11 (2,1)
Lost to follow-up	0 (0,0)	1 (0,2)
unbekannte Assoziation mit Covid-19	0 (0,0)	1 (0,2)
Rücknahme der Einverständniserklärung	5 (0,9)	2 (0,4)
nicht mit Covid-19 assoziiert	0 (0,0)	2 (0,4)
nicht mit Covid-19 assoziiert, anschließend gestorben	5 (0,9)	0 (0,0)
Laufend	119 (22,3)	90 (16,8)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b n (%)	Placebo + Chemotherapie ^b n (%)
Status der Studienmedikation im Studiensegment „Behandlung“		
Begonnen ^d	529	534
Vollständig ^c	13 (2,5)	7 (1,3)
Abgebrochen	489 (92,4)	504 (94,4)
Unerwünschtes Ereignis	67 (12,7)	61 (11,4)
Mit COVID-19 assoziiert	0 (0,0)	3 (0,6)
nicht mit Covid-19 assoziiert	67 (12,7)	57 (10,7)
unbekannte Assoziation mit Covid-19	0 (0,0)	1 (0,2)
Klinische Progression	35 (6,6)	43 (8,1)
nicht mit Covid-19 assoziiert	35 (6,6)	43 (8,1)
Für die Studie ungeeignete onkologische Therapie	3 (0,6)	6 (1,1)
nicht mit Covid-19 assoziiert	3 (0,6)	6 (1,1)
Entscheidung des:der Prüfarztes:Prüfärztin	32 (6,0)	16 (3,0)
nicht mit Covid-19 assoziiert	32 (6,0)	16 (3,0)
Krankheitsprogression	324 (61,2)	354 (66,3)
nicht mit Covid-19 assoziiert	322 (60,9)	351 (65,7)
unbekannte Assoziation mit Covid-19	2 (0,4)	2 (0,4)
nicht angegebene Assoziation mit Covid-19	0 (0,0)	1 (0,2)
Rücknahme der Einverständniserklärung	28 (5,3)	24 (4,5)
nicht mit Covid-19 assoziiert	27 (5,1)	24 (4,5)
unbekannte Assoziation mit Covid-19	1 (0,2)	0 (0,0)
Laufend	27 (5,1)	23 (4,3)
Status der Studienmedikation im Studiensegment „Second Course Phase“		
Begonnen	2	0
Abgebrochen	2 (100,0)	0 (0,0)
Krankheitsprogression	2 (100,0)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022		
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin		
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population		
d: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population		
e: Patient:innen haben 35 Zyklen Pembrolizumab/Placebo zum Zeitpunkt des Abbruchs aller Behandlungen abgeschlossen, ohne dass es andere Gründe für den Abbruch jeglicher Arzneimittels gab, wenn über 35 Zyklen Pembrolizumab/Placebo in der Erstlinientherapie hinaus verabreicht wurden		

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 966 identifiziert.

Bei der Studie KEYNOTE 966 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien vs. Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasiert) und Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch) in die zwei Studienarme.

Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von bis zu 24 Monaten (Studiensegment „Behandlung“). Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo war bis zu zwei Jahren (35 Zyklen) erlaubt bzw. erfolgte bis zur Bestätigung eines Rezidivs, dem Auftreten unzumutbarer Toxizität, dem Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patient:innen, bis zu einer Schwangerschaft oder bis zum Abbruch aus administrativen Gründen. Nach 35 Zyklen war die Behandlung für weitere 17 Zyklen im Rahmen einer Weiterbehandlung mit Pembrolizumab für Patient:innen, die auch schon im ersten Studiensegment mit Pembrolizumab im Interventionsarm behandelt wurden (Studiensegment „Second Course Phase“) erlaubt. Gemcitabin durfte nach Einschätzung des Prüfarztes ohne Einschränkungen weiter verabreicht werden, Cisplatin durfte maximal 8 Wochen gegeben werden.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 6,37 Monate im Interventionsarm und 5,54 Monate im Kontrollarm. Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben betrug 12,7 Monate im Interventionsarm und 10,8 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug 7,0 Monate im Interventionsarm und 6,1 Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer war mit 7,4 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und mit 8,7 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Interventionsarm etwas länger im Vergleich zum Kontrollarm mit 6,5 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 8,3 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Behandlungsdauer sowie die Beobachtungsdauer pro Endpunkt sind in Anhang 4-G dargestellt.

Die Nachbeobachtung der Patient:innen zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgt bis 30 Tage nach Beendigung der Behandlung bzw. zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis 90 Tage nach Beendigung der Behandlung. Bei Patient:innen, die auf eine Folgetherapie gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Datenschnitte

Eine detaillierte Übersicht zu den präspezifizierten Datenschnitten bietet Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Übersicht zu den präspezifizierten Datenschnitten für KEYNOTE 966

Datenschnitt	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien	Relevanz für Zusatznutzenableitung
Interimsanalyse I (präspezifiziert)	15. Dezember 2021	Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des DMC Meetings	keine, die Studie wurde ohne Entblindung weitergeführt
Interimsanalyse II (präspezifiziert)	25. Mai 2022	Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Rahmen des DMC Meetings	keine, die Studie wurde ohne Entblindung weitergeführt
finale Analyse (präspezifiziert)	15. Dezember 2022	finale Auswertung aller Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit	relevanter Datenschnitt für die Nutzenbewertung
DMC: Data Monitoring Committee			

Für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier wird der finale Datenschnitt (15. Dezember 2022) herangezogen. Da bei der Interimsanalyse I (15. Dezember 2021) und der Interimsanalyse II (25. Mai 2022) noch keine Überlegenheit im primären Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden konnte, erfolgte keine Entblindung und es wurden keine weiteren Auswertungen zu diesen Datenschnitten durchgeführt. Daher werden keine Auswertungen zu diesen Datenschnitten im Dossier dargestellt.

Ein weiterer, nicht präspezifizierter Datenschnitt wurde am 13. April 2023 post hoc im Rahmen regelmäßiger Safety Updates durchgeführt. Da aufgrund der zeitlichen Nähe zum finalen Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem finalen Datenschnitt zu erwarten ist, werden im Dossier keine zusätzlichen Auswertungen hierfür dargestellt.

Patientencharakteristika

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 966 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Placebo + Gemcitabin/Cisplatin im Vergleichsarm abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patient:innen war 63,3 Jahre im Interventionsarm und 61,8 Jahre im Kontrollarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patient:innen gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (männlich: 52,5 % im Interventionsarm und 50,7 % im Kontrollarm; weiblich: 47,5 % im Interventionsarm und 49,3 % im Kontrollarm). In Bezug auf die Region waren die Patient:innen in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Asien: 45,4 % im Interventionsarm und 45,5 % im Kontrollarm; Nicht-Asien: 54,6 % im Interventionsarm und 54,5 % im Kontrollarm). Demnach war der Anteil an Patient:innen mit weißer Hautfarbe 48,0 % im Interventionsarm und 50,0 % im Kontrollarm. Beim Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus zeigt sich ein geringer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ECOG-Leistungsstatus von 0: 48,4 % im Interventionsarm und 42,5 % im Kontrollarm; ECOG-Leistungsstatus von 1: 51,4 % im Interventionsarm und 57,5 % im Kontrollarm). Etwas mehr als die Hälfte der Patient:innen hatte einen intrahepatischen Tumor (60,0 % im Interventionsarm und 58,4 % im Kontrollarm), einen extrahepatischen Tumor hatten 18,4 % im Interventionsarm und 19,6 % im Kontrollarm. Bei 21,6 % der Patient:innen im Interventionsarm und 22,0 % im Kontrollarm hatte der Tumor seinen Ursprung in der Gallenblase. Auch bezüglich der Vorbehandlungen und weiterer Charakteristika waren die Patient:innen in beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-14).

Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Merkmale der Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 4-14). Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patient:innen unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 966 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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 4-17: 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 966	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 966 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 966 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 966 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^c	Nebenwirkungen ^d
KEYNOTE 966	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Biliary Carcinoma Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<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 zensiert. Patient:innen, die zum Datenschnitt vom 15.12.2022 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. 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 finale Datenschnitt (15.12.2022) 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
Gesamtüberleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Gesamtüberleben	533	414 (77,7)	12,7 [11,5; 13,6]	536	443 (82,6)	10,9 [9,9; 11,6]	0,83 [0,72; 0,95]	0,007

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95]; p = 0,007). Die Überlebenszeit lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, im Median bei 12,7 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 10,9 Monaten (Tabelle 4-21). Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug 51,6 % im Interventionsarm und 44,1 % im Kontrollarm, zu Monat 24 lagen die entsprechenden Raten bei 24,9 % bzw. 18,1 % (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
Kaplan-Meier Rate zu einem spezifischen Zeitpunkt, % [95%-KI]^d		
Monat 6	80,7 [77,1; 83,8]	73,7 [69,7; 77,2]
Monat 12	51,6 [47,3; 55,7]	44,1 [39,9; 48,3]

Gesamtüberleben	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
Monat 18	33,0 [29,1; 37,0]	28,0 [24,3; 31,9]
Monat 24	24,9 [21,2; 28,8]	18,1 [14,8; 21,7]

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
 b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
 c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population
 d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
 KI: Konfidenzintervall

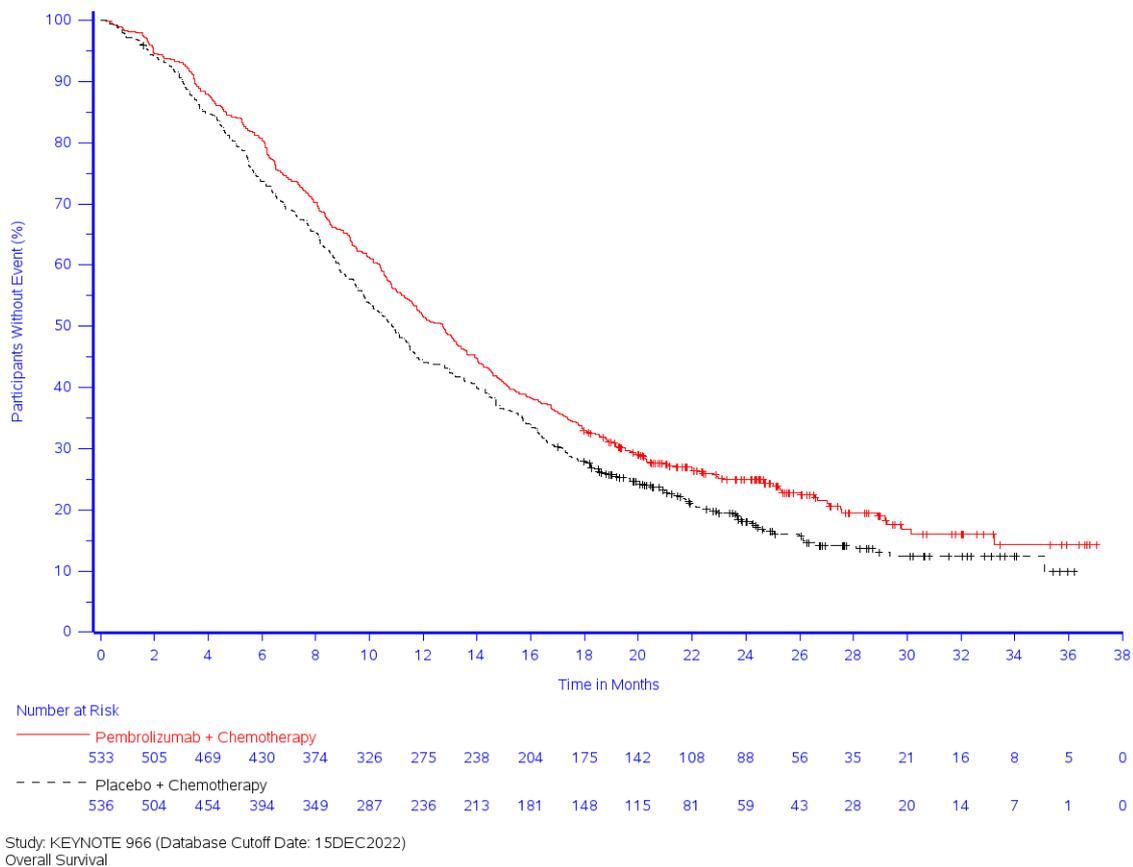


Abbildung 3: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 966

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 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 4-23: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Hauptanalyse</p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patient:innen ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts und die nach dem finalen Datenschnitt vom 15.12.2022 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Ergänzende Analyse</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patient:innen ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht versterben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontakts, zensiert. Patient:innen, die nach dem Datenschnitt vom 15.12.2022 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts 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 Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod) als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur 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.

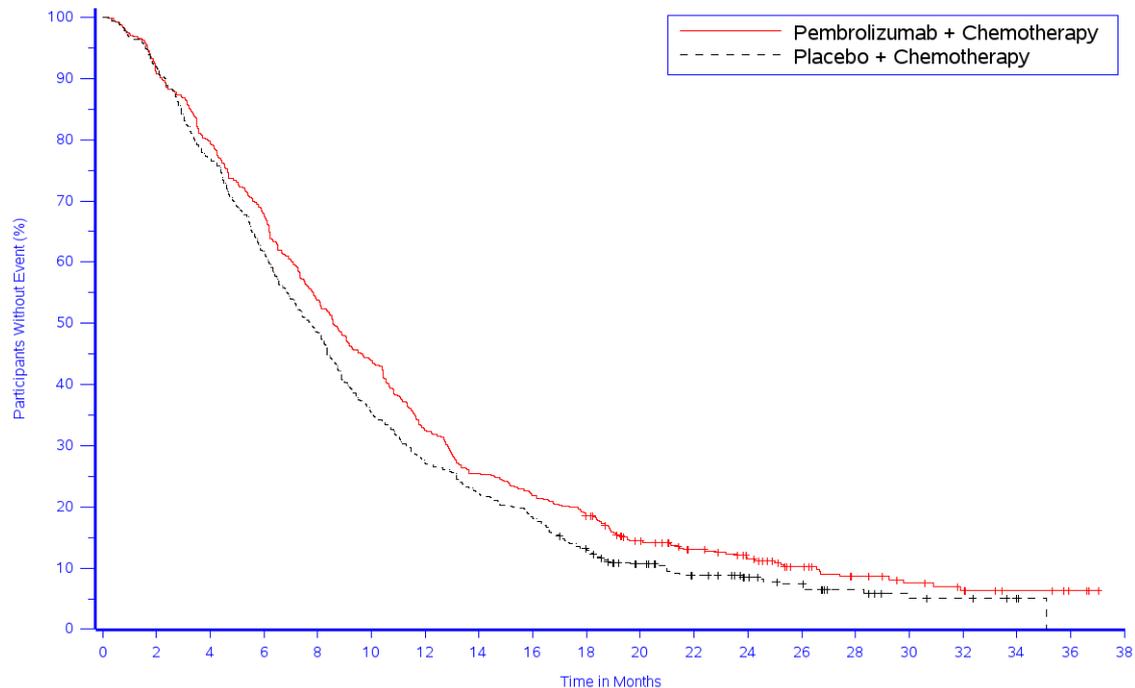
Hauptanalyse

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten		Patient:innen mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten		Hazard Ratio	p-Wert ^{e,f}
	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	N ^c	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI] ^c	
Onkologische Folgetherapie oder Tod	533	479 (89,9)	8,6 [7,9; 9,3]	536	494 (92,2)	7,7 [6,9; 8,3]	0,86 [0,75; 0,97]	0,018

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt
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 Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,97]; p = 0,018). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, bei 8,6 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 7,7 Monaten (Tabelle 4-25).



Number at Risk

Pembrolizumab + Chemotherapy

533 486 425 362 287 234 173 136 116 98 69 54 42 28 19 14 10 6 3 0

Placebo + Chemotherapy

536 493 412 331 260 190 146 119 99 68 48 33 24 18 11 6 5 3 0 0

Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
Subsequent Oncologic Therapy or Death

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 966

Ergänzende Analyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patient:innen mit Ereignis n (%) ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Onkologische Folgetherapie	533 260 (48,8)	13,0 [11,8; 15,3]	536 273 (50,9)	12,0 [10,4; 13,5]	0,84 [0,70; 0,99]	0,041

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022

b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin

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

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

e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt

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

KI: Konfidenzintervall

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt das Ergebnis der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,70; 0,99]; p = 0,041). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, im Median bei 13,0 Monaten, für Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 12,0 Monaten (Tabelle 4-26).

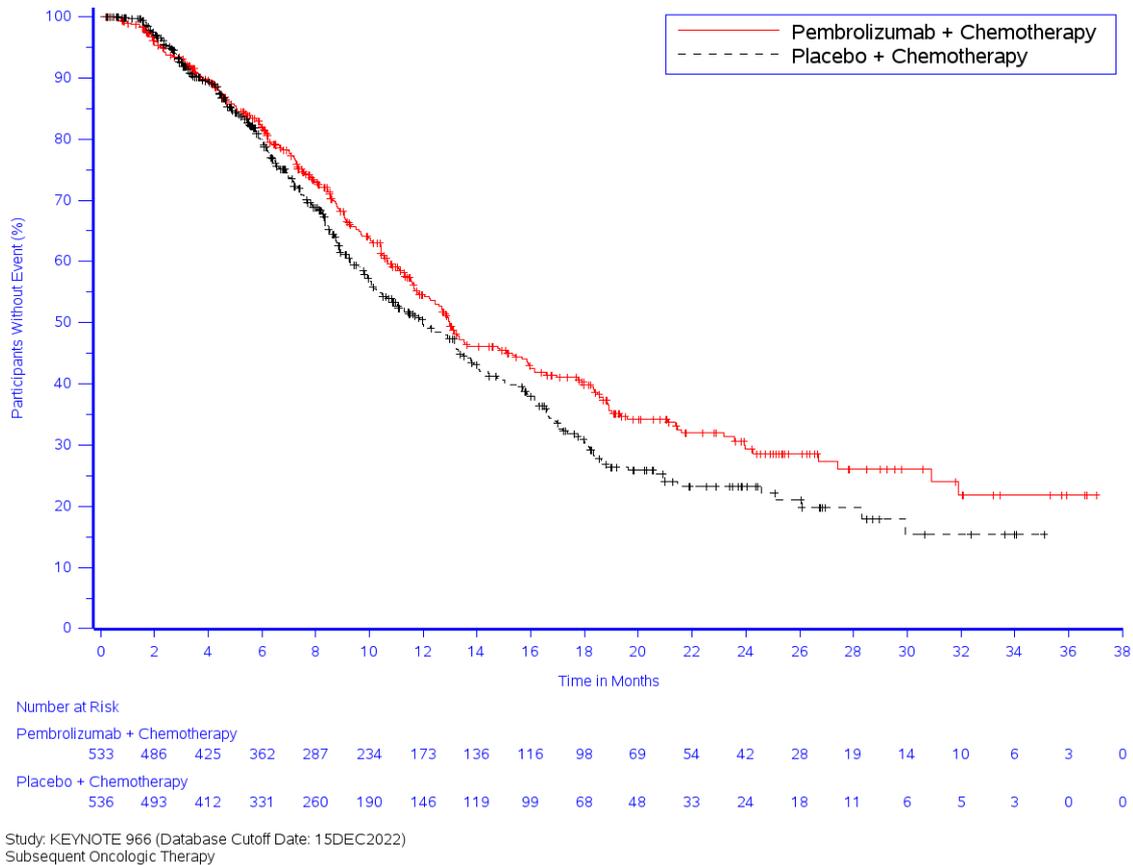


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 966

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-27) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-28) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie aufgeführt.

Tabelle 4-27: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 966

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE 966 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b N ^c = 533	Placebo + Chemotherapie ^b N ^c = 536
Erste onkologische Folgetherapie, n (%)		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	245 (46,0)	253 (47,2)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	11 (2,1)	17 (3,2)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie ^d	2 (0,4)	3 (0,6)
Zweitlinientherapie erhalten	2 (0,4)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	219 (41,1)	221 (41,2)
Haben keine Folgetherapie erhalten	54 (10,1)	42 (7,8)

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population
d: Patient:innen die sowohl eine systemische Therapie, als auch Radiotherapie erhalten haben, werden nur einmal in der kombinierten Kategorie gewertet

Tabelle 4-28: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 966

Studie: KEYNOTE 966 ^a Therapieklasse ^c Therapiebegriff ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c = 533)	Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c = 536)
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	247 (46,3)	256 (47,8)
Chemotherapie	220 (41,3)	214 (39,9)
Fluorouracil	107 (20,1)	100 (18,7)
Capecitabin	38 (7,1)	43 (8,0)
Gemcitabin	31 (5,8)	34 (6,3)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	31 (5,8)	28 (5,2)
Gemcitabin Hydrochlorid	7 (1,3)	6 (1,1)
Capecitabin; Oxaliplatin	1 (0,2)	1 (0,2)
Irinotecan	1 (0,2)	1 (0,2)
Tegafur	2 (0,4)	0 (0,0)
Cisplatin; Gemcitabin	1 (0,2)	0 (0,0)
Oxaliplatin	1 (0,2)	0 (0,0)
Pemetrexed	0 (0,0)	1 (0,2)
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	7 (1,3)	13 (2,4)
Pembrolizumab	2 (0,4)	2 (0,4)
Durvalumab	0 (0,0)	3 (0,6)
Atezolizumab	1 (0,2)	1 (0,2)
Camrelizumab	1 (0,2)	1 (0,2)
Nivolumab	0 (0,0)	2 (0,4)
Pembrolizumab; Vibalstolimab	0 (0,0)	2 (0,4)
Envafohimab	0 (0,0)	1 (0,2)
PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) Inhibitoren	1 (0,2)	0 (0,0)
Sintilimab	1 (0,2)	0 (0,0)
Spartalizumab	1 (0,2)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c = 533)	Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c = 536)
Therapieklasse^c		
Therapiebegriff^d		
Toripalimab	0 (0,0)	1 (0,2)
Andere	17 (3,2)	20 (3,7)
Dabrafenib	3 (0,6)	1 (0,2)
Lenvatinib	0 (0,0)	3 (0,6)
Lenvatinib Mesilate	3 (0,6)	0 (0,0)
Antineoplastische Therapien	1 (0,2)	1 (0,2)
Catequentinib hydrochloride	1 (0,2)	1 (0,2)
Prüfpräparat	1 (0,2)	1 (0,2)
Weitere Proteinkinase Inhibitoren	1 (0,2)	1 (0,2)
Weitere Arzneimittel	1 (0,2)	1 (0,2)
Pertuzumab	0 (0,0)	2 (0,4)
Rivoceranib	0 (0,0)	2 (0,4)
Rivoceranib Mesylate	1 (0,2)	1 (0,2)
Trametinib	0 (0,0)	2 (0,4)
Bexmarilimab	1 (0,2)	0 (0,0)
BI 905711	0 (0,0)	1 (0,2)
Ceritinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Dabrafenib mesilat	0 (0,0)	1 (0,2)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	0 (0,0)
Palbociclib	1 (0,2)	0 (0,0)
RXC 004	1 (0,2)	0 (0,0)
Surufatinib	1 (0,2)	0 (0,0)
Tucatinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Zielgerichtete Therapie	3 (0,6)	9 (1,7)
Pemigatinib	2 (0,4)	4 (0,7)
Tyrosinkinase-Inhibitoren des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR)	0 (0,0)	2 (0,4)
Ivosidenib	1 (0,2)	1 (0,2)
HMPL 306	0 (0,0)	1 (0,2)
Infigratinib	0 (0,0)	1 (0,2)
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022		
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin		
c: Eine bestimmte Therapieklasse erscheint nur dann in diesem Bericht, wenn das Inzidenzkriterium (nach Rundung) in einer oder mehreren der Spalten erfüllt ist. Ein:e Patient:in mit mehreren verabreichten systemischen Therapien einer Therapieklasse wird nur einmal zu dieser gerechnet		
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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.2 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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Krankheitssymptomatik:</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden 8 Symptomskalen^a des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und die 8 Symptomskalen des EORTC QLQ-BIL21 Fragebogens herangezogen.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 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, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>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 krankheitsspezifische EORTC QLQ-BIL21 ist ein validiertes Instrument und umfasst 21 Fragen, die in 3 Multi-Items und 5 Einzel-Items gegliedert sind. Diese sind: Schmerzen, Fatigue, Ikterus, Angst, Essen (Multi-Items) sowie Nebenwirkungen der Behandlung, Drainagebeutel/-schläuche und Sorge um Gewichtsverlust (Einzel-Items).</p> <p>Zur Beantwortung von 18 der einzelnen Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Zur Beantwortung der restlichen 3 Einzel-Items stehen die Antwortkategorien „ja“ oder „nein“ zur Verfügung.</p> <p>Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (36) die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).</p> <p>Gesundheitszustand:</p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes (12). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS, 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 (schlechtmöglicher aktueller Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher aktueller Gesundheitszustand) ein (40). Verändert sich bei Patient:innen der Wert der VAS um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (41). Aufgrund der methodischen Vorgaben des G-BA wird die Analyse mit 15 % der Skalenspannweite, entsprechend 15 Punkte, dargestellt (42).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>Ergänzend wird in Anhang 4-G eine Auswertung über den Studienverlauf der einzelnen Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 sowie der EQ-5D VAS dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf. Die EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und EQ-5D-Fragebögen wurden jeweils gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Beginn eines Zyklus (bis Zyklus 10 zu jedem Zyklus, anschließend zu jedem zweiten Zyklus) sowie zum Zeitpunkt eines Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) 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>(e)EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Biliary Carcinoma Questionnaire; (e)EQ-5D: (Electronic) EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC QLQ-BIL21	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Biliary Carcinoma Questionnaire; 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; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte verblindet und wurde von den Patient:innen selbst berichtet. 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 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. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

In der KEYNOTE 966 liegen die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D VAS) zu Baseline in beiden Studienarmen zwischen 90 % und 100 %. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bei allen drei Fragebögen bis Woche 51 überwiegend auf einem gleichbleibenden Niveau von über 80 %. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor.

Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten, getrennt nach Studienarmen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 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 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)								
Erschöpfung	489	364 (74,4)	1,45 [1,41; 1,64]	496	371 (74,8)	1,48 [1,41; 2,10]	1,02 [0,88; 1,18]	0,810
Übelkeit und Erbrechen	489	301 (61,6)	2,60 [2,10; 3,22]	496	315 (63,5)	2,60 [2,14; 3,02]	0,95 [0,81; 1,12]	0,570
Schmerzen	489	285 (58,3)	4,17 [3,48; 5,42]	496	304 (61,3)	3,81 [2,99; 4,40]	0,91 [0,77; 1,07]	0,241
Dyspnoe	489	264 (54,0)	4,83 [3,78; 5,65]	496	273 (55,0)	4,40 [3,45; 6,21]	0,95 [0,80; 1,12]	0,534
Schlaflosigkeit	489	251 (51,3)	5,29 [3,94; 6,93]	496	242 (48,8)	5,78 [4,63; 8,77]	1,08 [0,90; 1,29]	0,407
Appetitverlust	489	286 (58,5)	3,71 [2,79; 4,44]	496	264 (53,2)	4,40 [3,88; 5,62]	1,19 [1,00; 1,40]	0,047
Verstopfung	489	273 (55,8)	3,15 [2,73; 4,17]	496	276 (55,6)	3,06 [2,33; 4,80]	1,02 [0,86; 1,20]	0,846
Diarrhö	489	195 (39,9)	10,65 [7,62; 14,78]	496	191 (38,5)	11,93 [8,77; 18,17]	1,03 [0,84; 1,26]	0,804
EORTC QLQ-BIL21 Symptomskalen (10 Punkte)								
Essen	482	282 (58,5)	3,78 [3,48; 4,93]	490	269 (54,9)	4,37 [3,48; 5,32]	1,10 [0,93; 1,30]	0,288
Ikterus	482	275 (57,1)	4,17 [3,38; 5,32]	490	246 (50,2)	5,13 [3,65; 6,74]	1,22 [1,02; 1,45]	0,027
Fatigue	482	350 (72,6)	1,51 [1,41; 2,07]	490	338 (69,0)	2,10 [1,64; 2,69]	1,18 [1,01; 1,37]	0,033
Schmerzen	482	212 (44,0)	8,58 [6,47; 10,74]	490	212 (43,3)	9,17 [6,97; 11,93]	1,02 [0,84; 1,24]	0,838
Angst	482	253 (52,5)	5,62 [4,83; 7,59]	490	227 (46,3)	8,12 [5,62; 9,79]	1,18 [0,99; 1,42]	0,069
Nebenwirkungen der Behandlung	482	342 (71,0)	1,41 [1,35; 1,68]	490	329 (67,1)	1,84 [1,45; 2,27]	1,17 [1,01; 1,37]	0,039
Drainagebeutel/ -schläuche	482	105 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	490	109 (22,2)	Nicht erreicht [24,41; -]	1,00 [0,76; 1,31]	0,995
Sorge um Gewichtsverlust	482	199	11,24	490	205	10,61	1,02	0,808

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^{f,g}
		(41,3)	[7,56; -]		(41,8)	[7,56; 15,70]	[0,84; 1,25]	
EQ-5D (15 Punkte)								
VAS	491	231 (47,0)	6,51 [4,86; 9,43]	500	234 (46,8)	8,31 [6,44; 9,36]	1,07 [0,89; 1,29]	0,453

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline
d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zum ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BIL21 bzw. als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für EQ-5D VAS
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

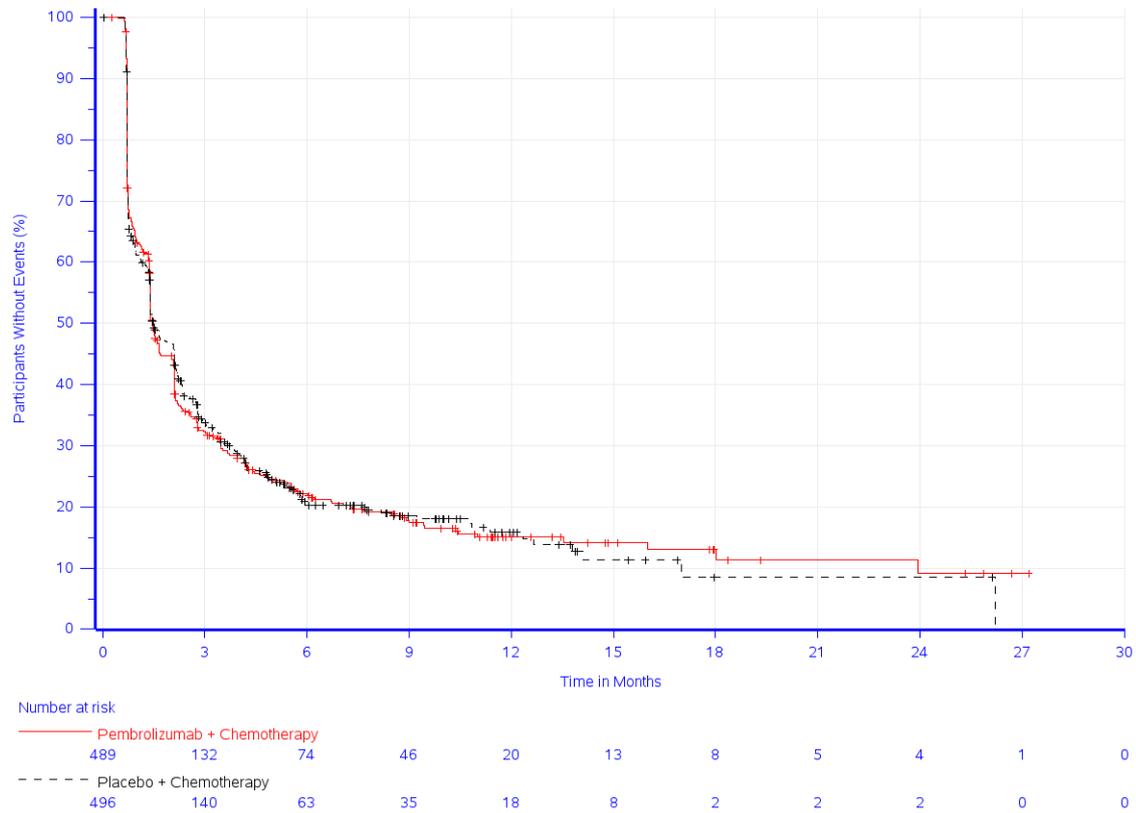
Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]: 1,19 [1,00; 1,40]; p = 0,047) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (Tabelle 4-31). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich in den Symptomskalen Ikterus, Fatigue und Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-BIL21 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin feststellen (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,02; 1,45]; p = 0,027 bzw. 1,18 [1,01; 1,37]; p = 0,033 bzw. 1,17 [1,01; 1,37]; p = 0,039) (Tabelle 4-31). Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BIL21 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung bei der VAS des EQ-5D bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-31).

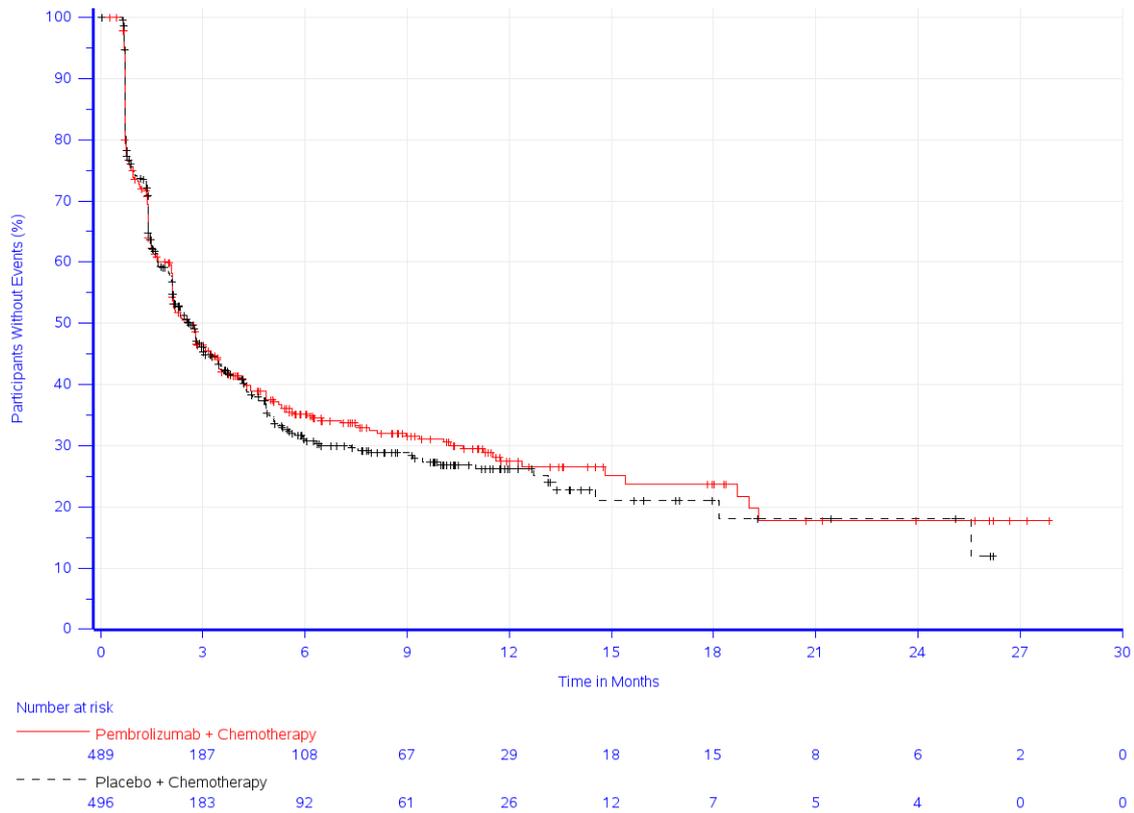
Nachfolgende Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BIL21 sowie der EQ-5D VAS.

In Anhang 4-G ist zudem eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf dargestellt.



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Fatigue (10 points)

Abbildung 6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

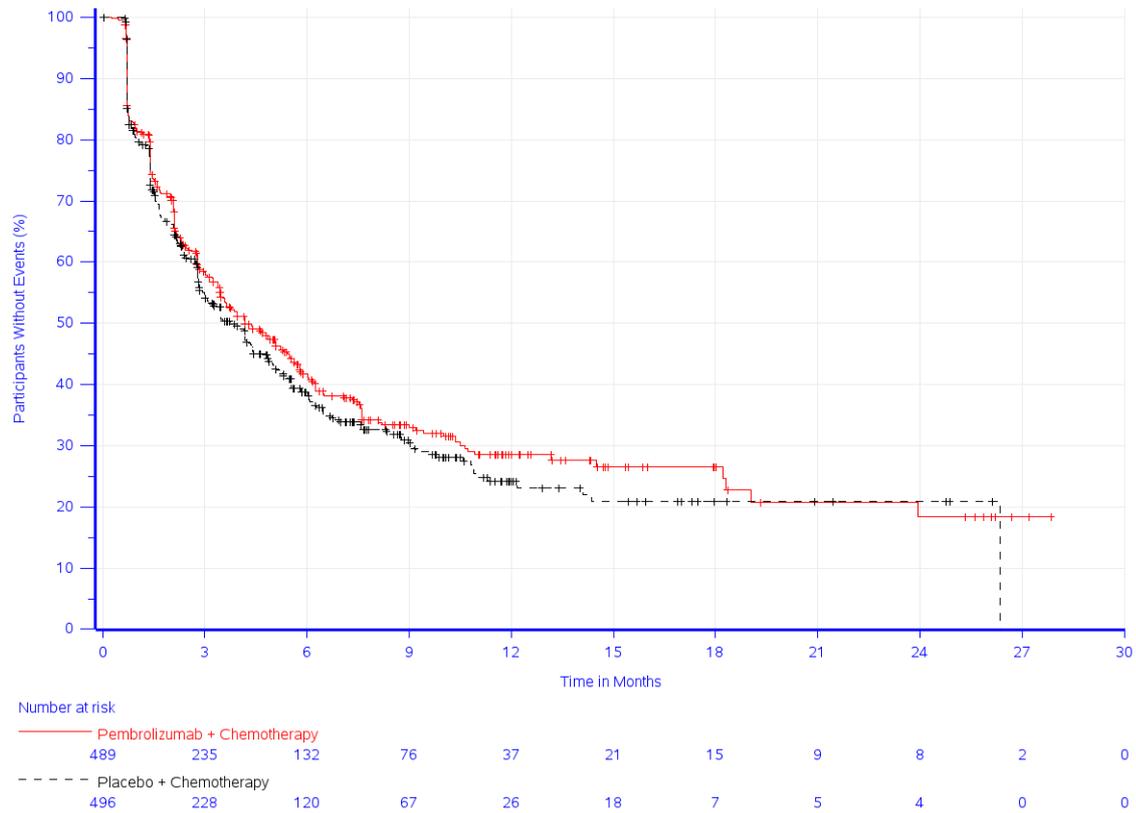


Abbildung 8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

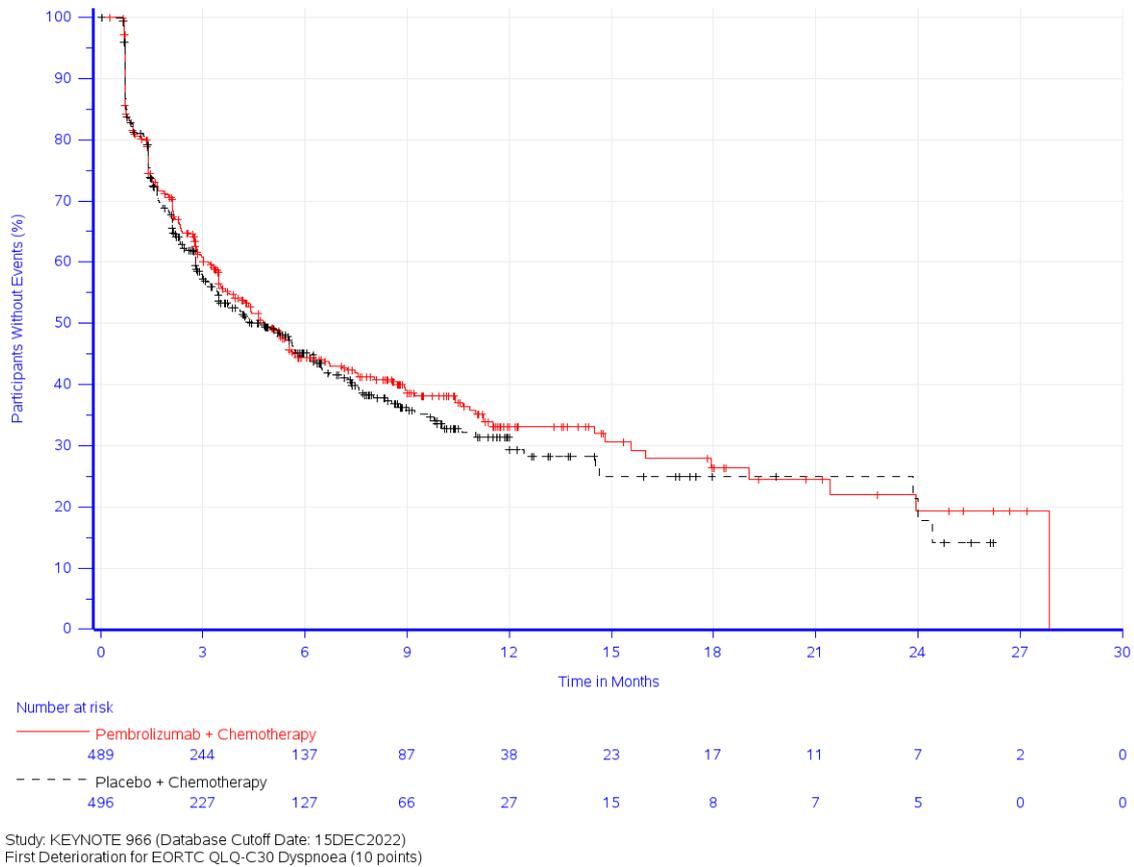


Abbildung 9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

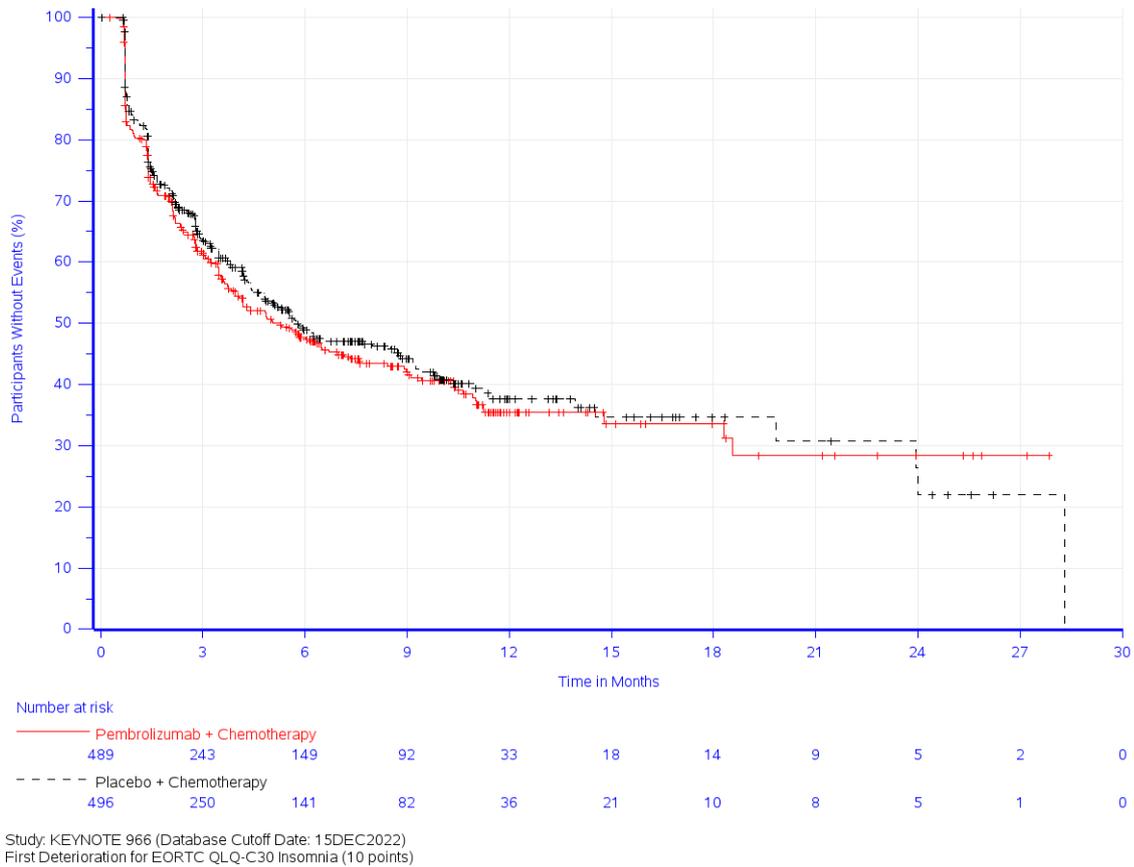


Abbildung 10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

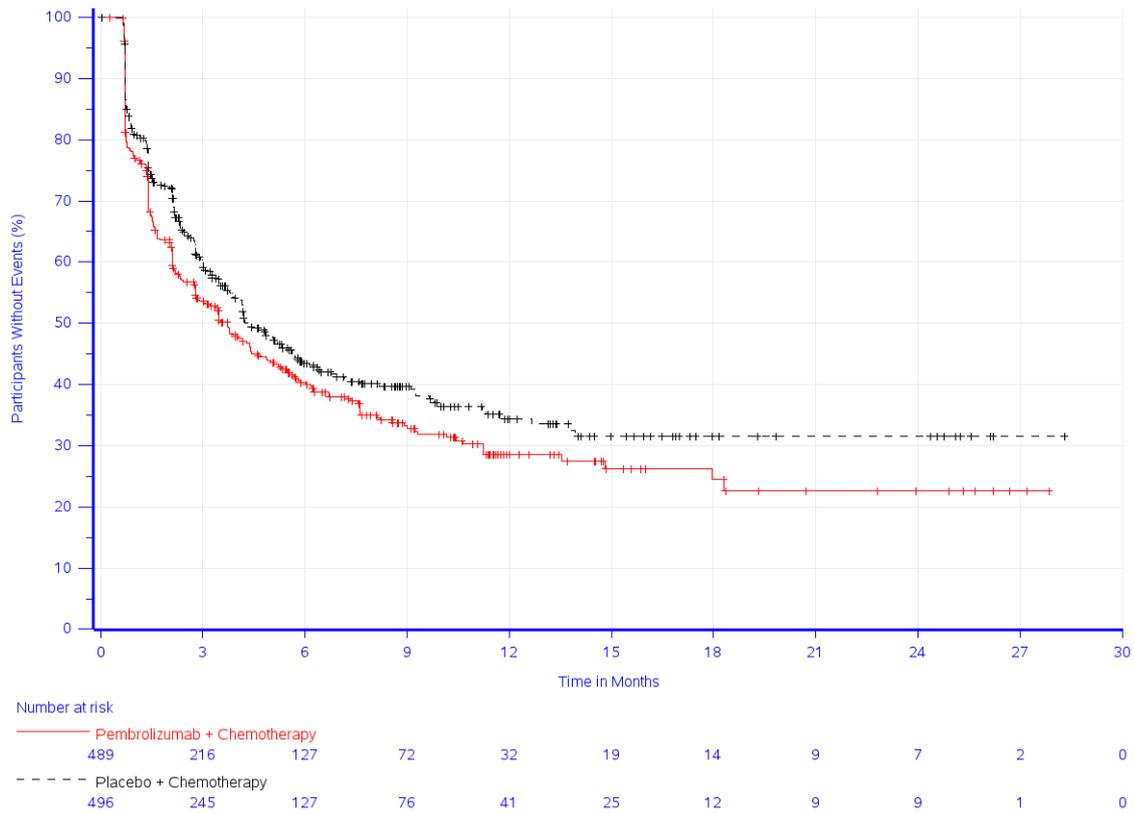


Abbildung 11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

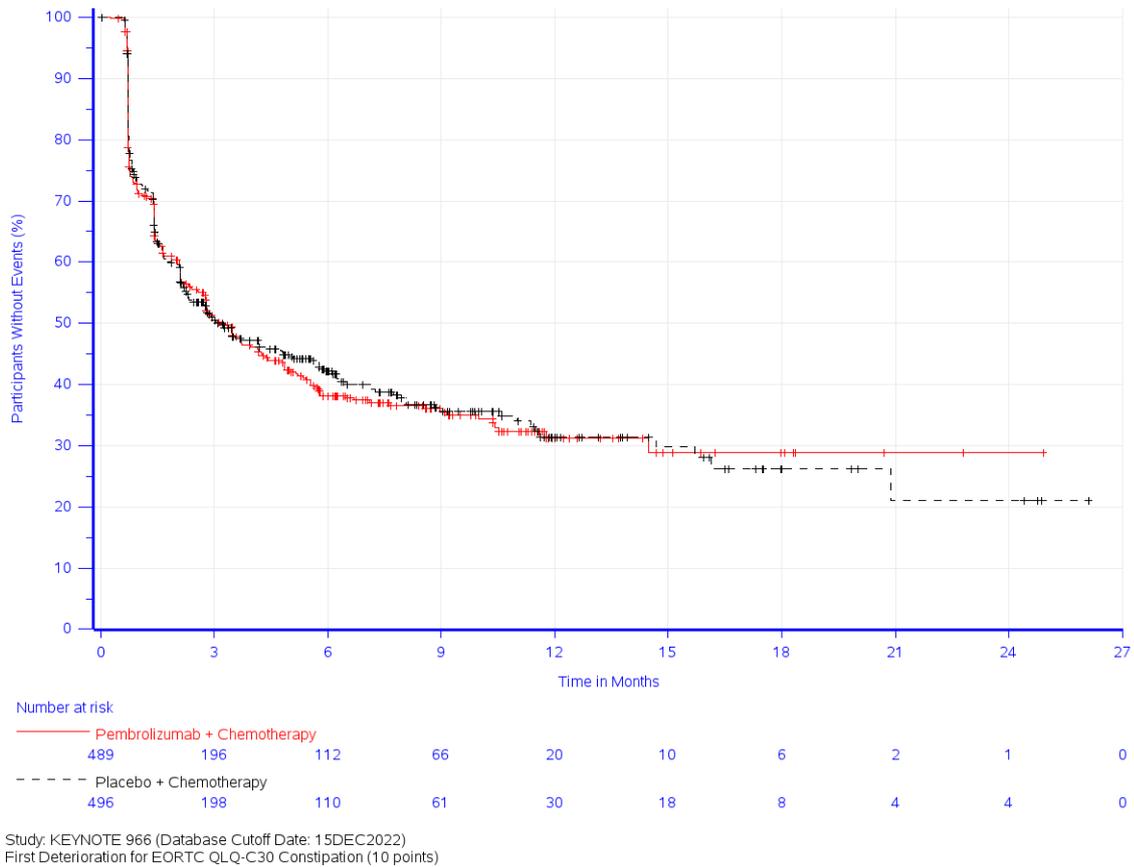


Abbildung 12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

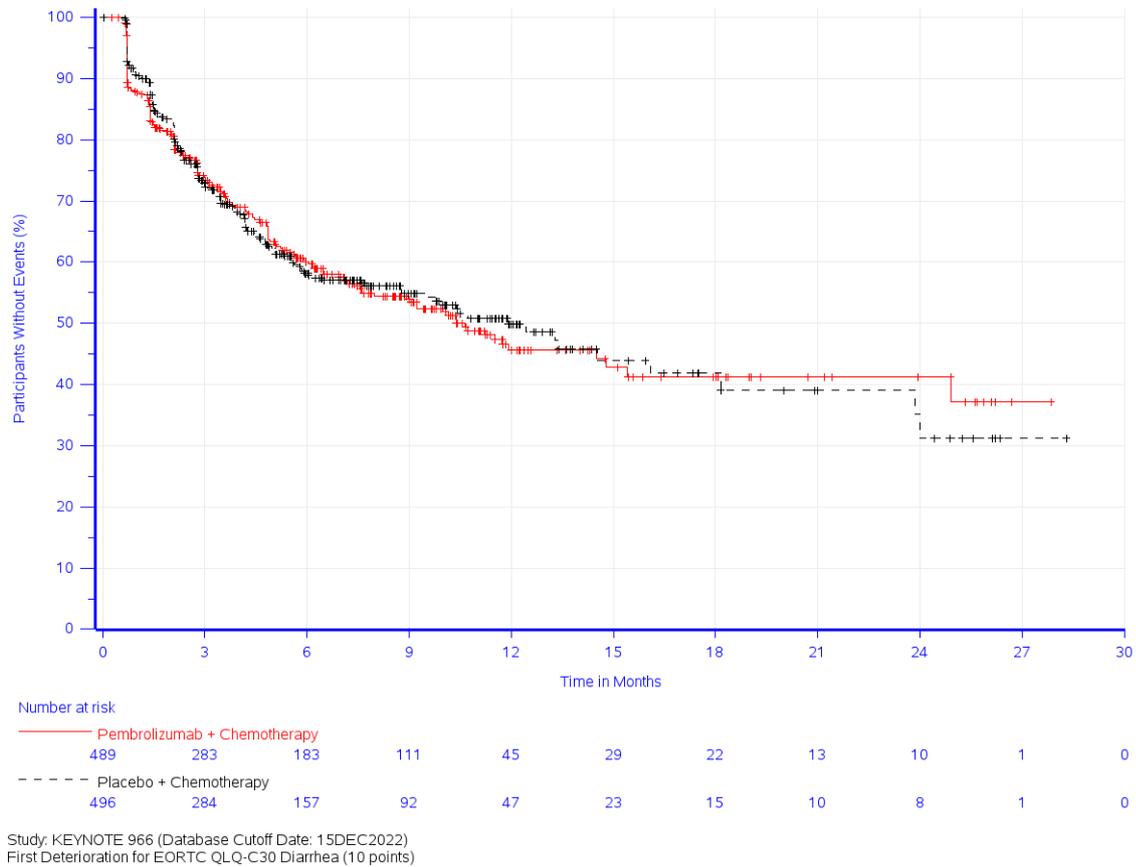


Abbildung 13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

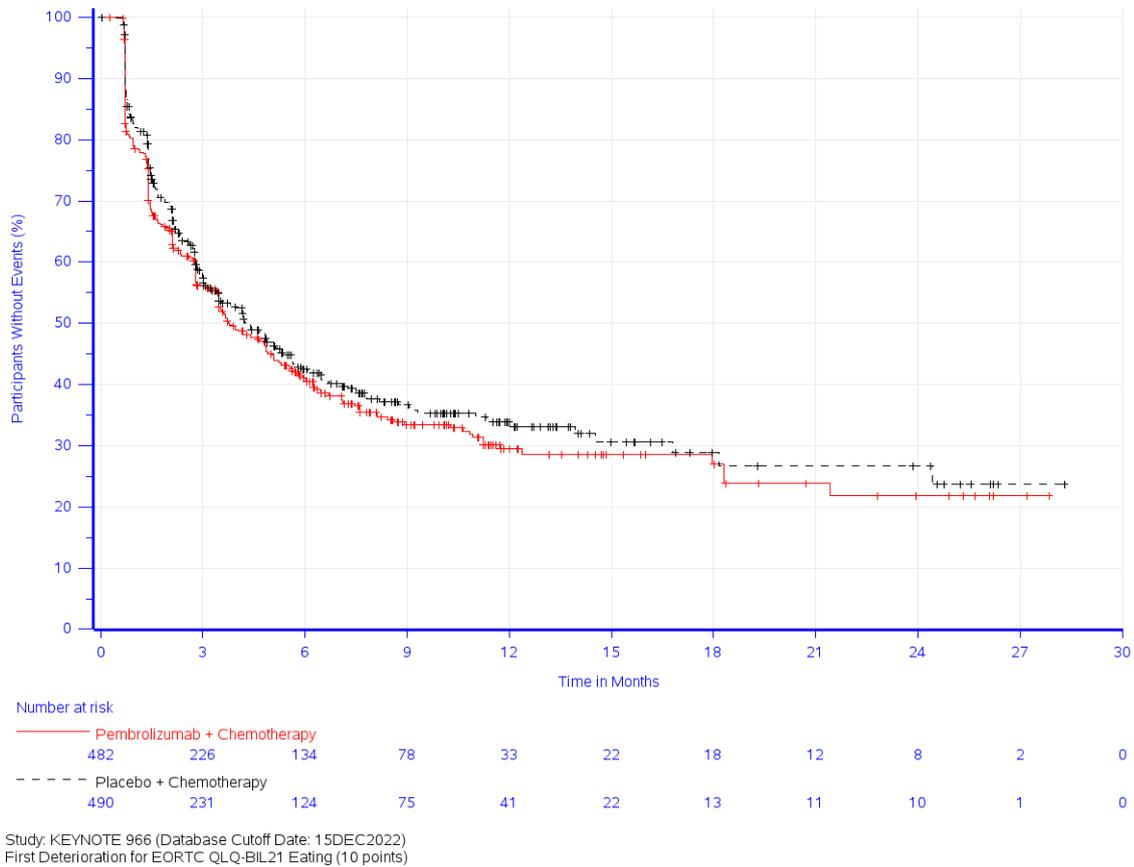


Abbildung 14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966

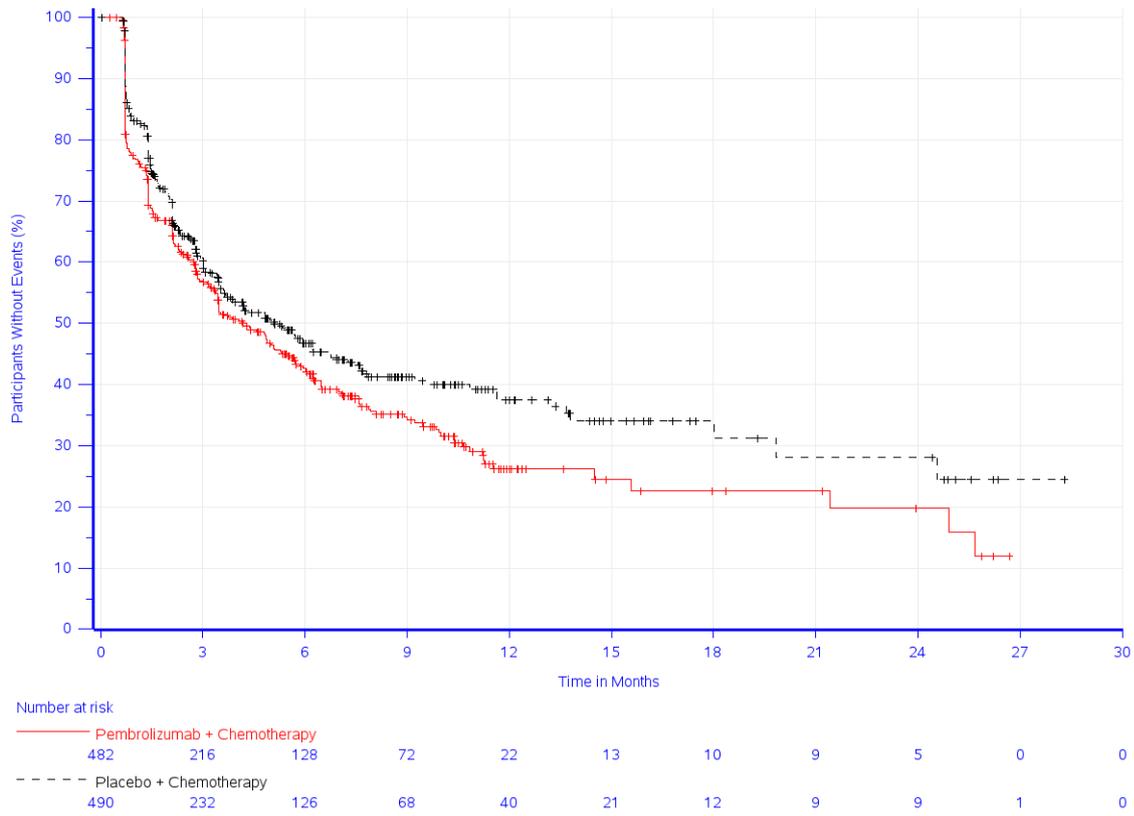


Abbildung 15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Ikterus des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966

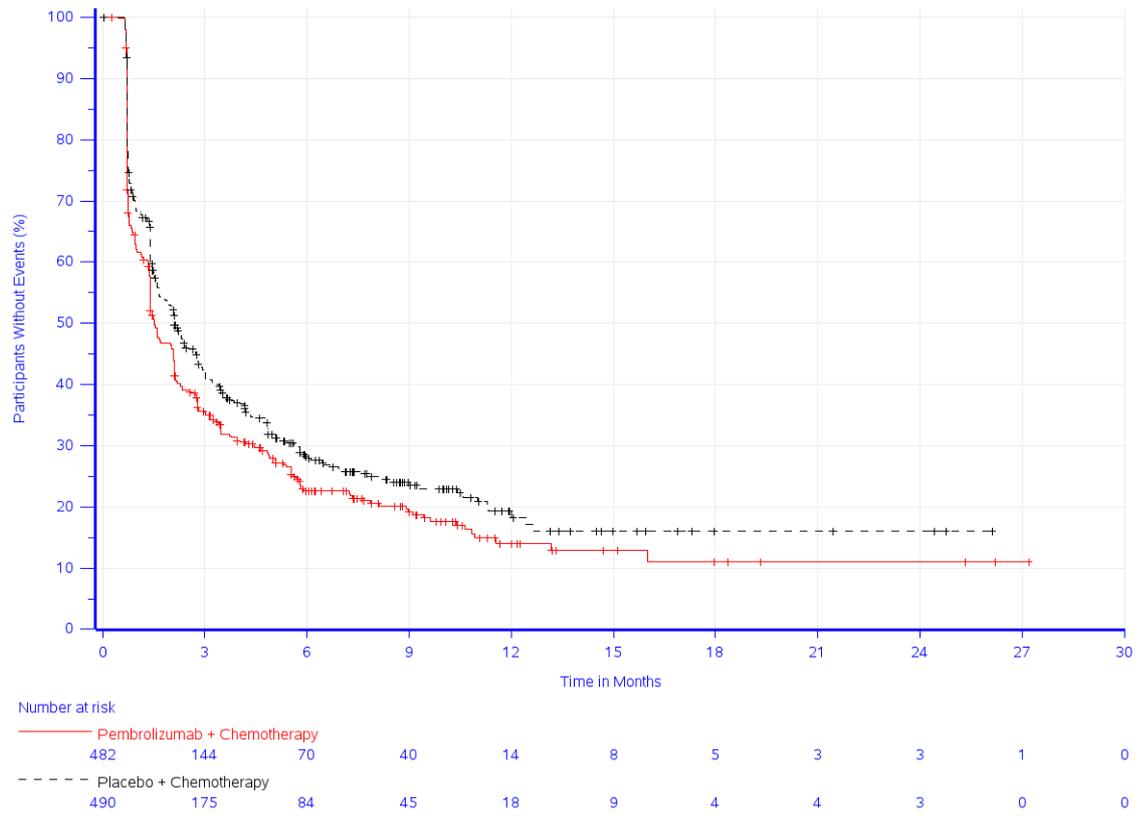
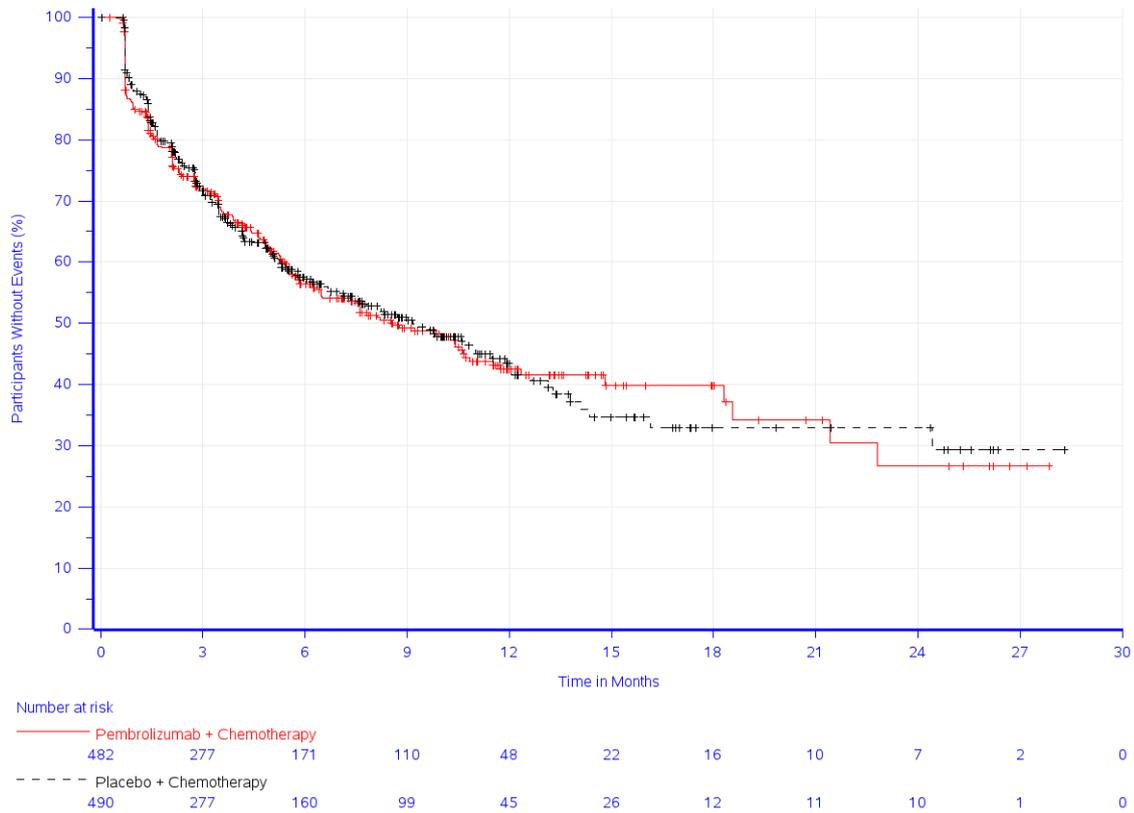


Abbildung 16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-BIL21 Pain (10 points)

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966

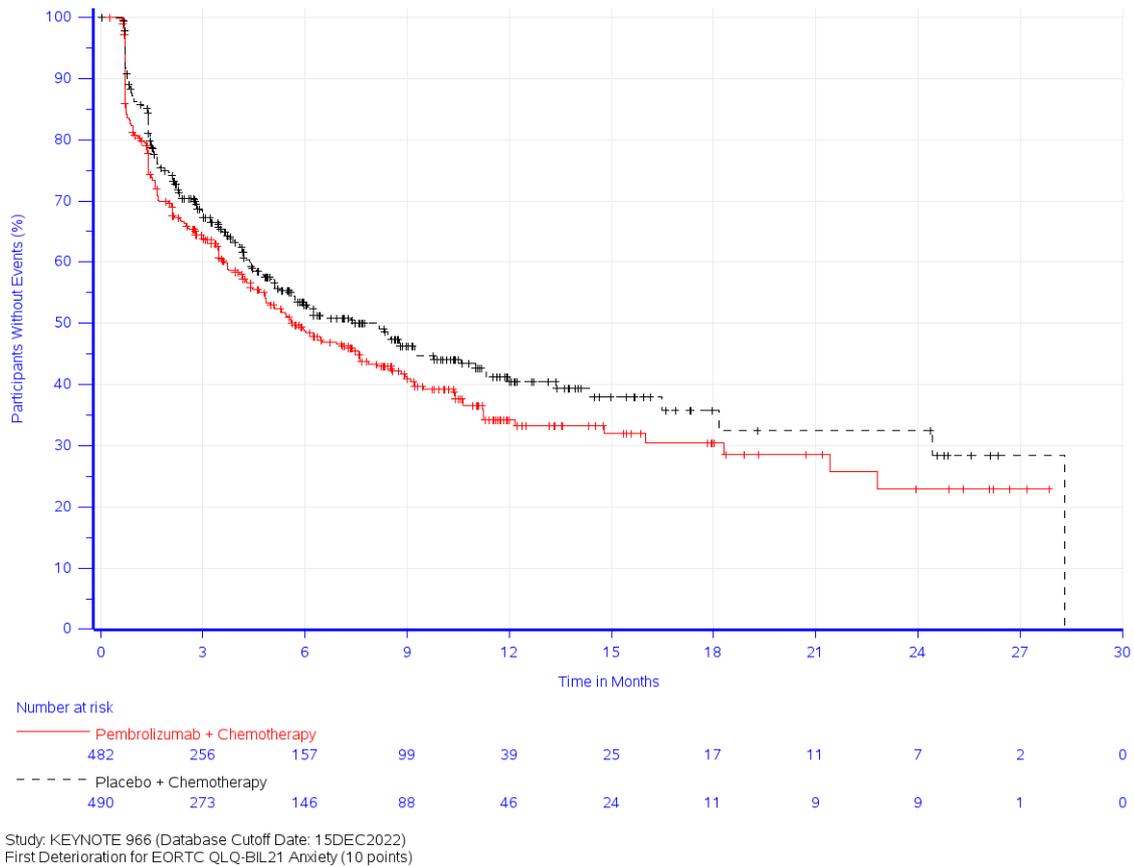


Abbildung 18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966

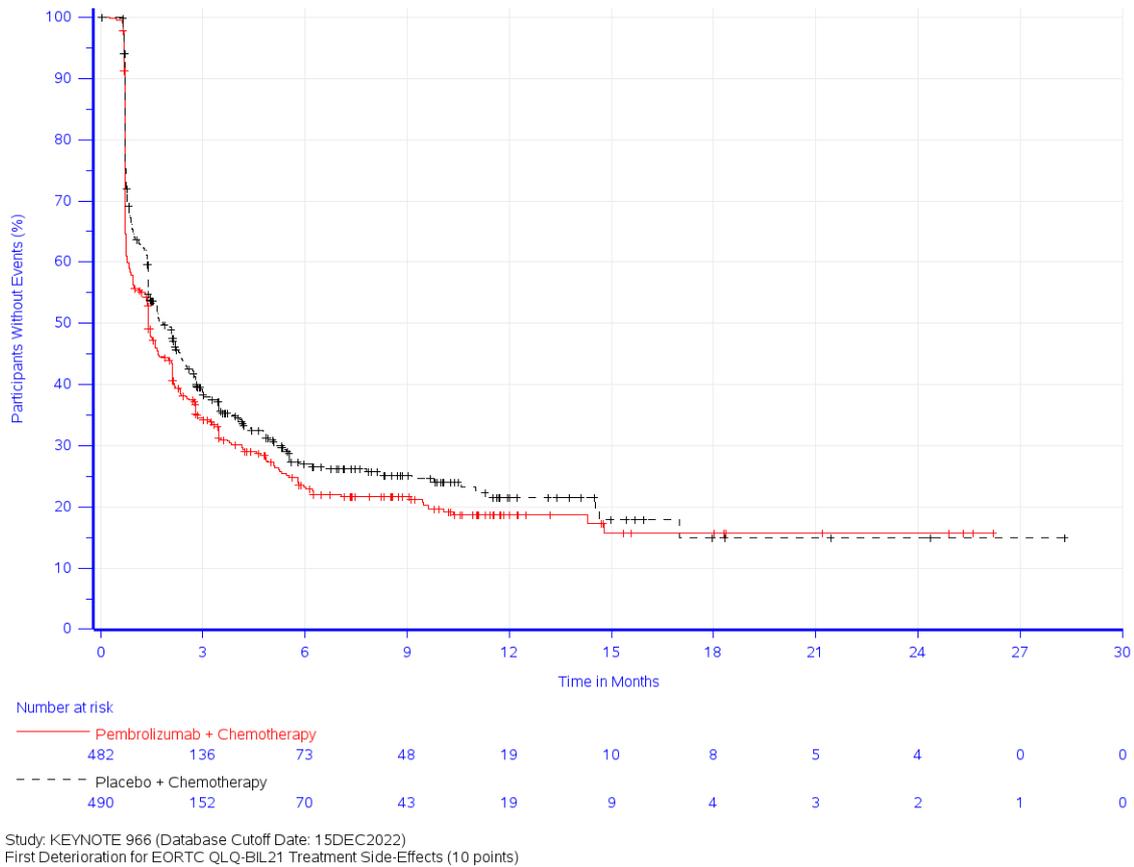


Abbildung 19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Nebenwirkungen der Behandlung des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966

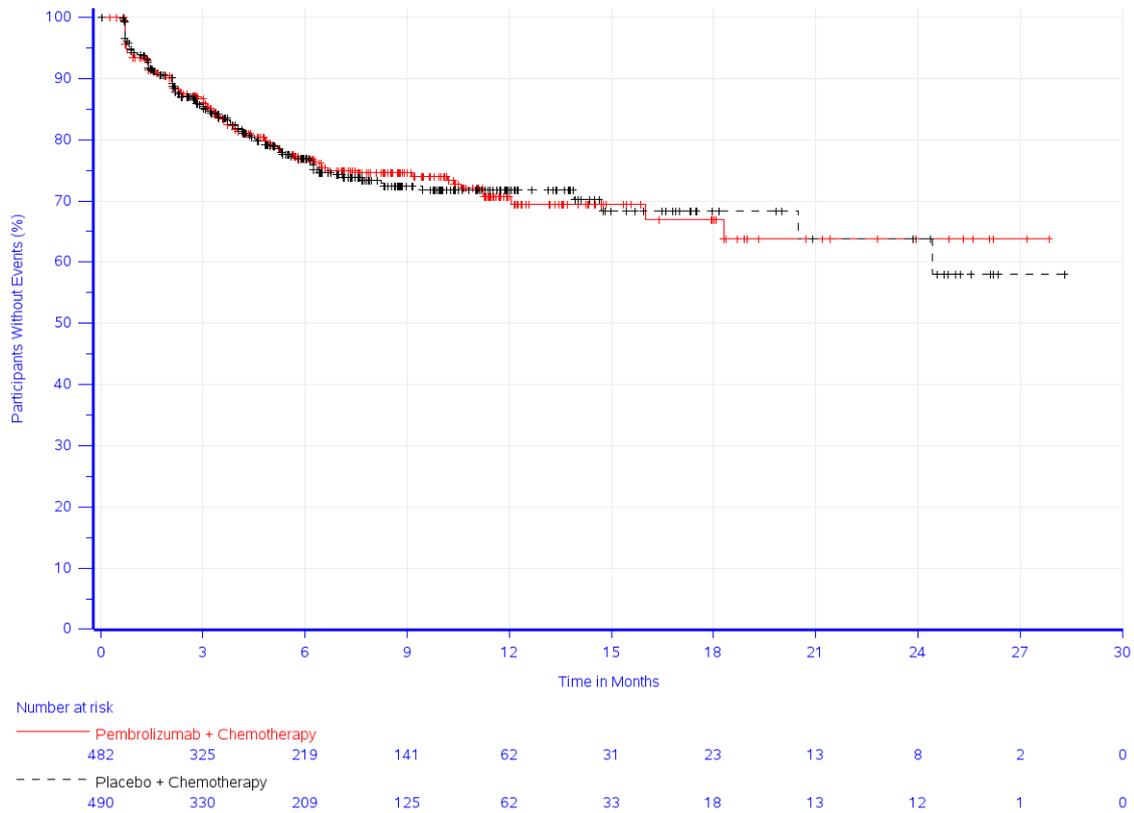
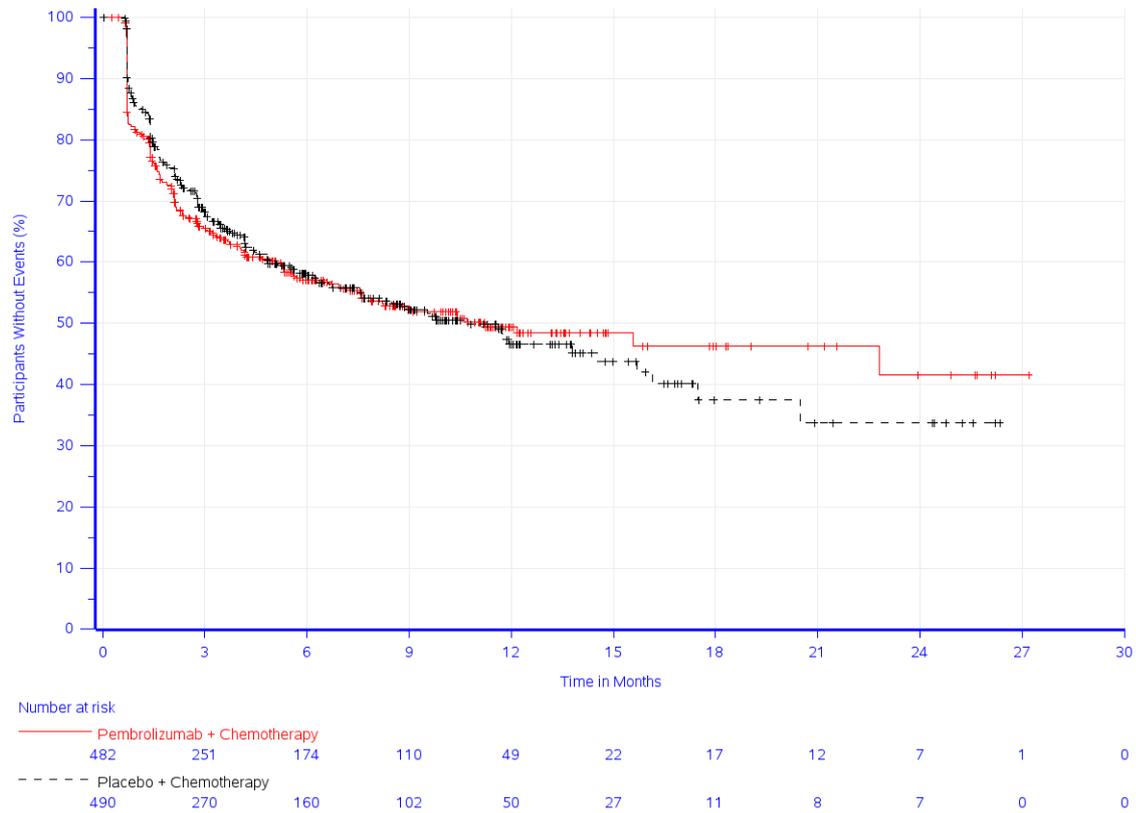


Abbildung 20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Drainagebeutel/-schläuche des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-BIL21 Concerns Regarding Weight Loss (10 points)

Abbildung 21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sorge um Gewichtsverlust des EORTC QLQ-BIL21 der Studie KEYNOTE 966

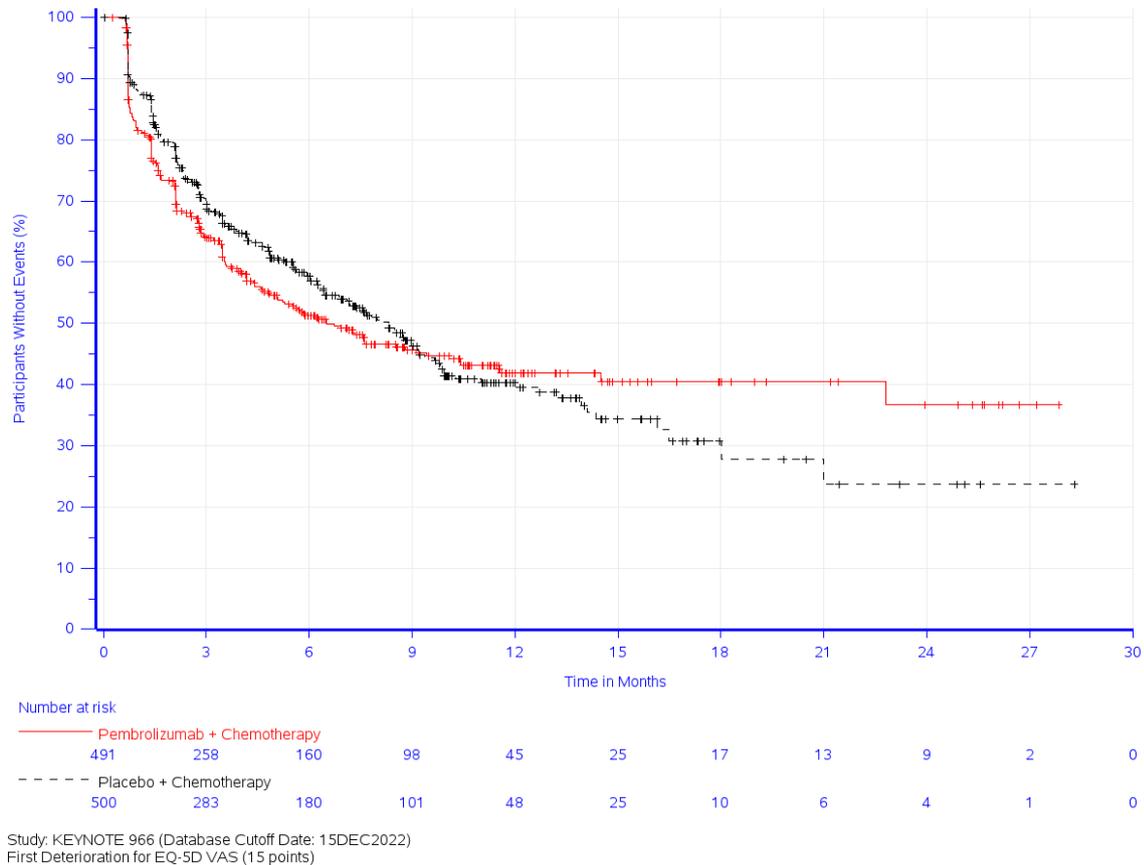


Abbildung 22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 966

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.3 Ergänzende Morbiditätsendpunkte - RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung der ergänzenden Morbiditätsendpunkte

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Das <u>Progressionsfreie Überleben</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen, die einen Therapiewechsel hatten werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Start der neuen Therapie zensiert.</p> <p>Falls die Krankheitsprogression zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Objektive Ansprechrate</u> ist definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</p> <p>Die <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen, die im Verlauf der Studie kein Ereignis haben (Progression oder Tod), werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patient:innen, die einen Therapiewechsel hatten werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Start der neuen Therapie zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patient:innen ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention-To-Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ergänzenden Morbiditätsendpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
Progressionsfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrates	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). 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 die ergänzenden Morbiditätsendpunkte ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ergänzende Morbiditätsendpunkte 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 der Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer bis zum Ansprechen ergänzend dargestellt.

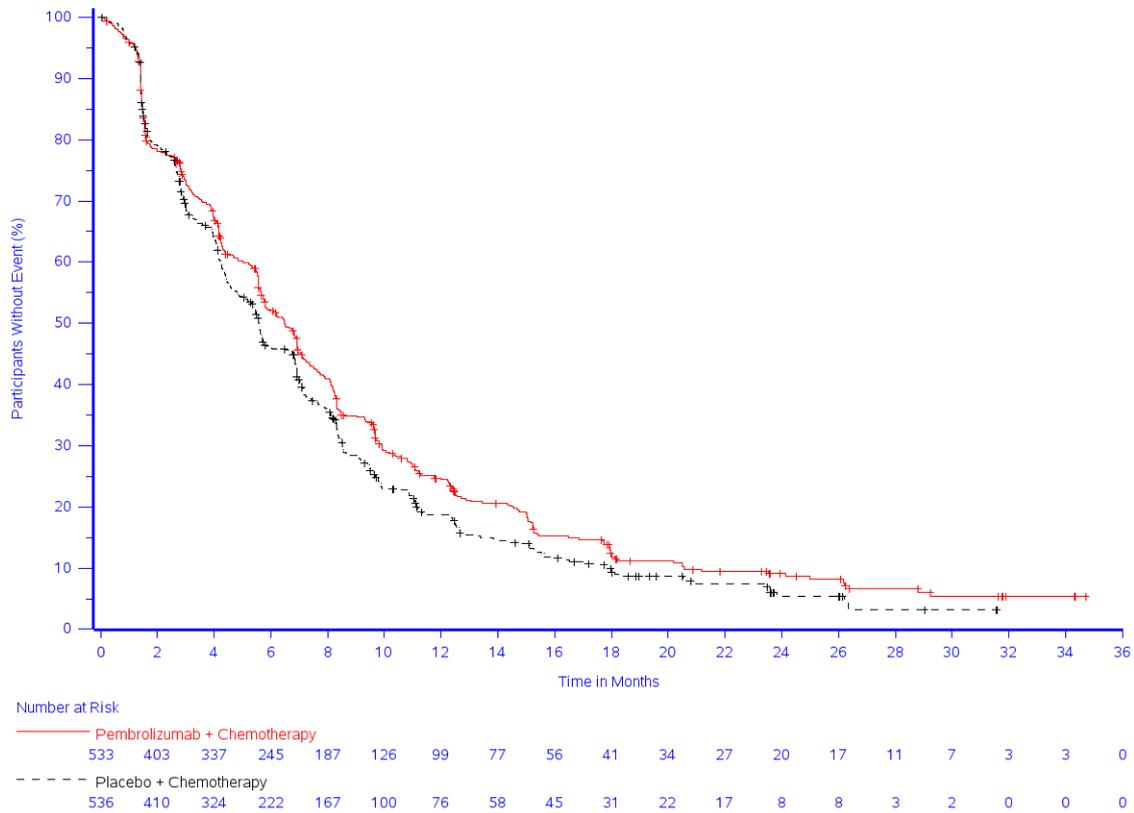
Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Progressionsfreies Überleben (BICR)	533	428 (80,3)	6,5 [5,7; 6,9]	536	448 (83,6)	5,6 [4,9; 6,5]	0,87 [0,76; 0,99]	0,035

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat Population
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt
f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall

Die Erhebung des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte in der KEYNOTE 966 anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,76; 0,99]; p = 0,035). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,5 Monate im Interventionsarm und 5,6 Monate im Kontrollarm (Tabelle 4-34; Abbildung 23). Eine Übersicht der progressionsfreien Überlebensrate zu spezifischen Zeitpunkten ist in Anhang 4-G zu finden.



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1

Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben der Studie KEYNOTE 966

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e	Differenz in % ^f [95 %-CI]
Objektive Ansprechrate ^g	533	156 (29,3)	536	152 (28,4)	1,0 [0,9; 1,3]	0,722	1,0 [-4,4; 6,4]

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
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 Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch) definiert ist; falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt
g: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Bestätigung
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Der Anteil der Patient:innen mit objektivem Ansprechen lag im Interventionsarm bei 29,3 % und im Kontrollarm bei 28,4 %. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 1,0 % ([95 %-KI]: [-4,4 %; 6,4 %], das relative Risiko: 1,0 ([95 %-KI]: [0,9; 1,3]; p = 0,722) (Tabelle 4-35).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (15. Dezember 2022) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 8,31 Monate im Interventionsarm und 6,83 Monate im Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Studienarmen 2,79 Monate. Während im Interventionsarm 14 Patient:innen (2,6 %) ein komplettes und 142 Patient:innen (26,6 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Kontrollarm 9 Patient:innen (1,7 %) mit komplettem und 143 Patient:innen (26,7 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patient:innen mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate war mit 47 Patient:innen (38,0 %) im Interventionsarm höher als mit 33 Patient:innen (27,3 %) im Kontrollarm (Kaplan-Meier Methode für zensierte Daten). Die Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit zum Ansprechen sowie über die Dauer des Ansprechens sind in Anhang 4-G zu finden.

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 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Zur Einschätzung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der Globale Gesundheitsstatus und die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 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 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 werden zur Auswertung gemäß Scoring Manual (36) die aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei Patient:innen der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (16).</p> <p>Das Vorgehen der Analyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf der Annahme der nicht-informativen Zensurierung. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Auswertung keine Verschlechterung erfahren haben, werden zensiert. Patient:innen ohne Werte zu Studienbeginn werden an Tag 1 zensiert (d. h. zum Tag der ersten Behandlungsexposition).</p> <p>Auswertung über den Studienverlauf</p> <p>Ergänzend wird in Anhang 4-G eine Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine grafische Darstellung des Mittelwerts und des Standardfehlers über den Studienverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß Studienprotokoll zu Studienbeginn, zu Beginn eines Zyklus (bis Zyklus 10 zu jedem Zyklus, anschließend zu jedem zweiten Zyklus) sowie zum Zeitpunkt eines Therapieabbruch und im Rahmen des 30 Tage Follow-up erhoben.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil</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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
EORTC QLQ-C30 ^b	niedrig	ja	ja	ja	ja	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 des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention-To-Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte verblindet und wurde von den Patient:innen selbst berichtet. 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. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

In der KEYNOTE 966 liegen die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Studienarmen zwischen 90 % und 100 %. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bleiben die Rücklaufquoten bis Woche 51 überwiegend auf einem gleichbleibenden hohen Niveau bei über 80 %. Des Weiteren liegt in den Rücklaufquoten kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf vor. 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 die Endpunkte Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 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 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis ^d n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^f	p-Wert ^g
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)								
Globaler Gesundheitsstatus	489	297 (60,7)	3,52 [2,79; 4,40]	496	310 (62,5)	2,99 [2,50; 3,71]	0,91 [0,77; 1,06]	0,227
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (10 Punkte)								
Emotionale Funktion	489	245 (50,1)	5,55 [4,27; 8,12]	496	225 (45,4)	6,47 [5,26; 9,89]	1,20 [1,00; 1,44]	0,052
Kognitive Funktion	489	294 (60,1)	3,25 [2,56; 3,71]	496	316 (63,7)	3,09 [2,76; 3,52]	0,93 [0,79; 1,09]	0,363
Körperliche Funktion	489	320 (65,4)	3,48 [2,83; 3,94]	496	325 (65,5)	2,92 [2,69; 3,48]	0,97 [0,83; 1,14]	0,733
Rollenfunktion	489	328 (67,1)	2,33 [2,07; 2,79]	496	346 (69,8)	2,20 [1,87; 2,73]	0,93 [0,80; 1,08]	0,361
Soziale Funktion	489	327 (66,9)	2,17 [2,07; 2,79]	496	328 (66,1)	2,27 [2,10; 2,79]	0,99 [0,85; 1,15]	0,891

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022

b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin

c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline

d: Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Zeit bis zum ersten Verschlechterung um 10 oder mehr Punkte gegenüber Baseline für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen

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

f: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Asien versus Nicht-Asien), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten versus metastasierend), Entstehungsort (Gallenblase versus intrahepatisch versus extrahepatisch); falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt

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

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte bei EORTC QLQ-C30 in keiner der Funktionsskalen oder dem globalen Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (Tabelle 4-38).

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven des Globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.

In Anhang 4-G ist zudem eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf dargestellt.

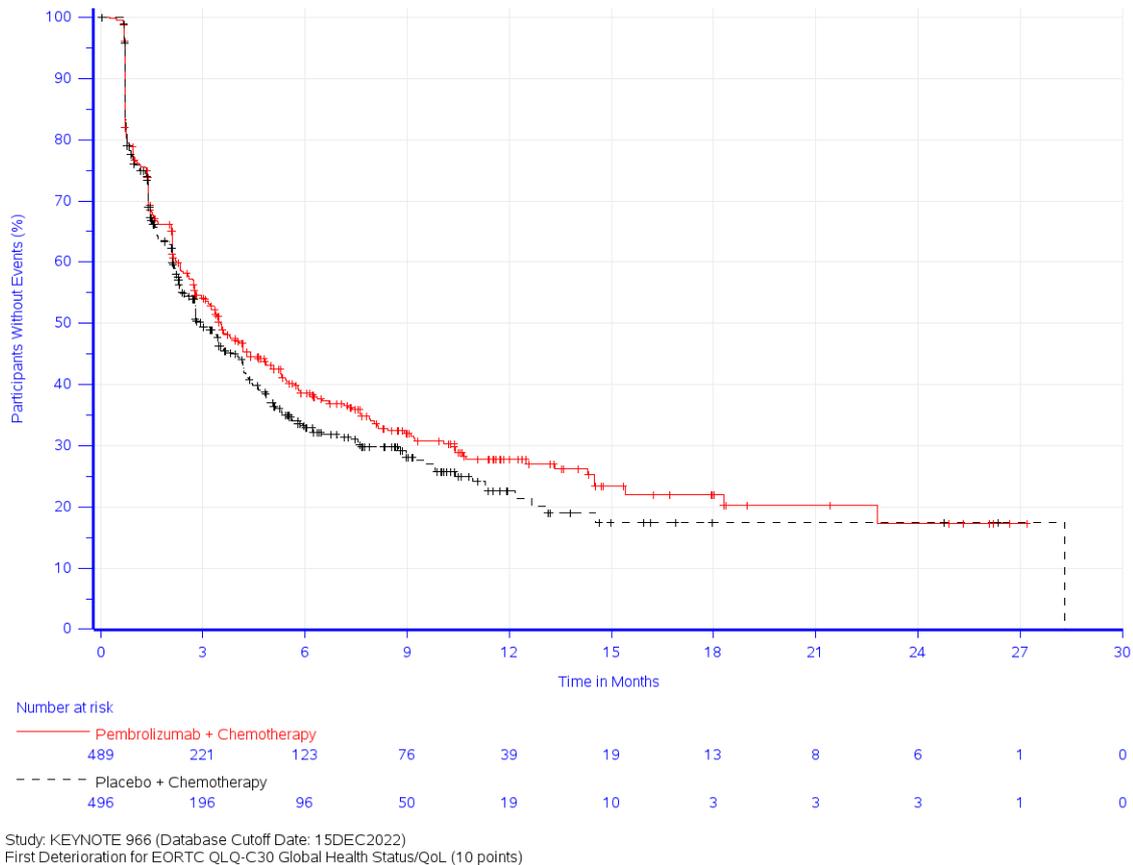
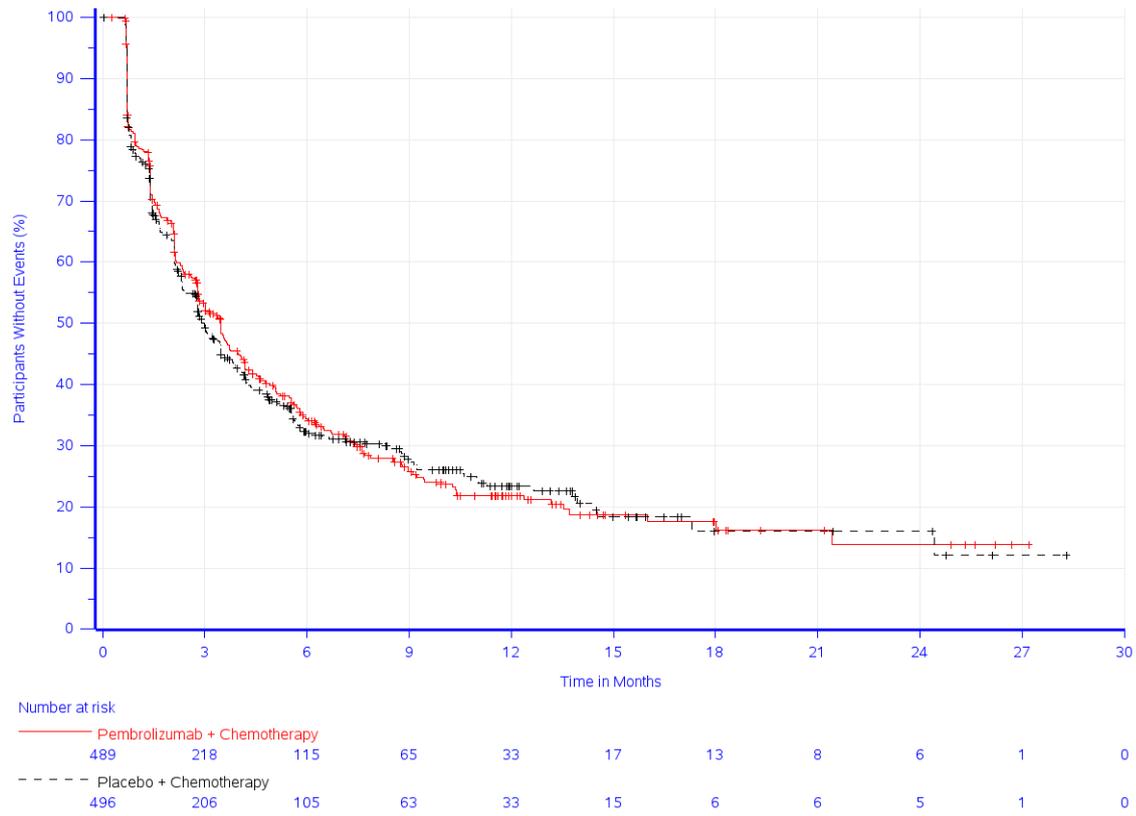


Abbildung 24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Physical Functioning (10 points)

Abbildung 25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

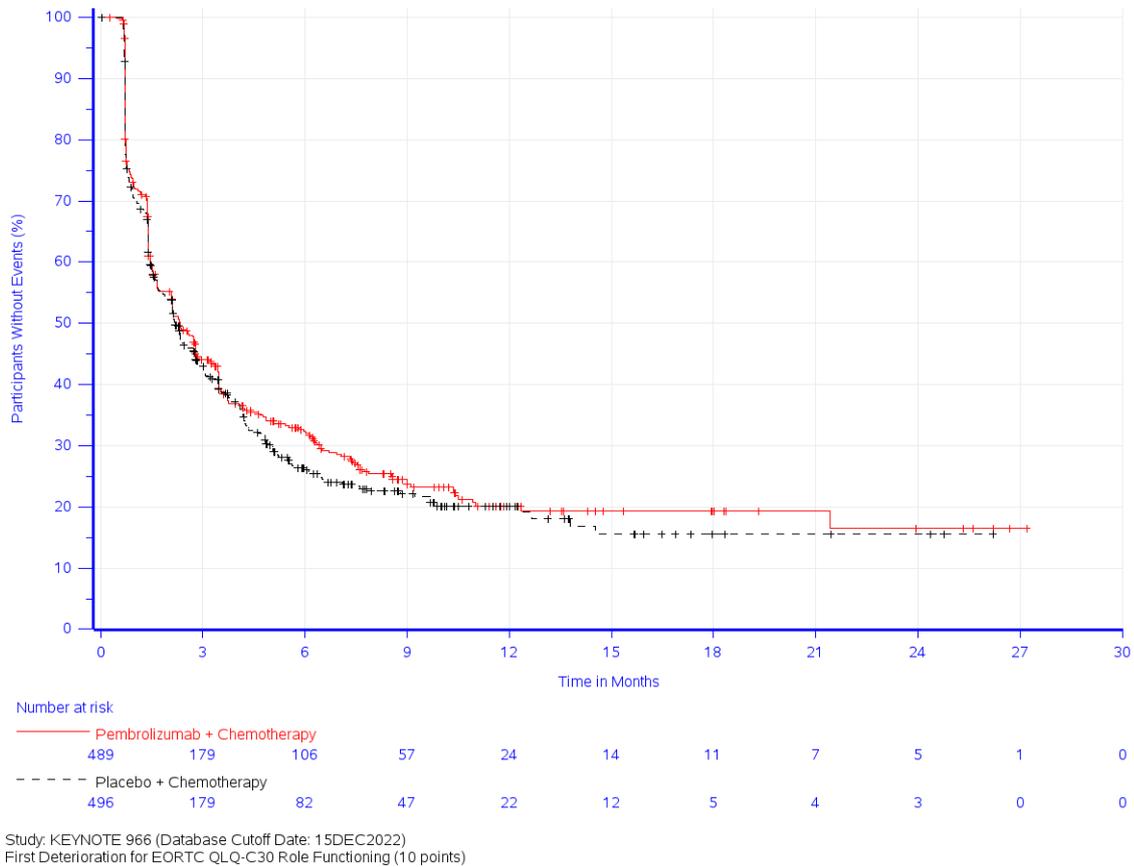


Abbildung 26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

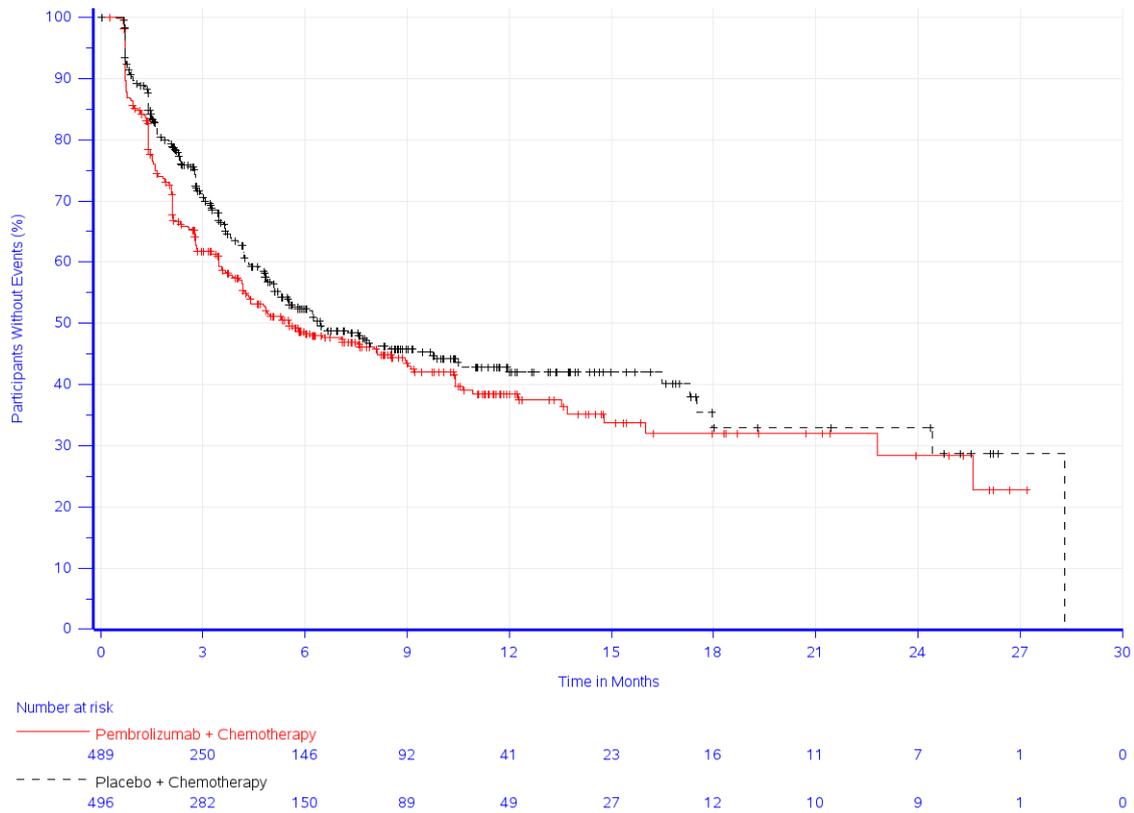


Abbildung 27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

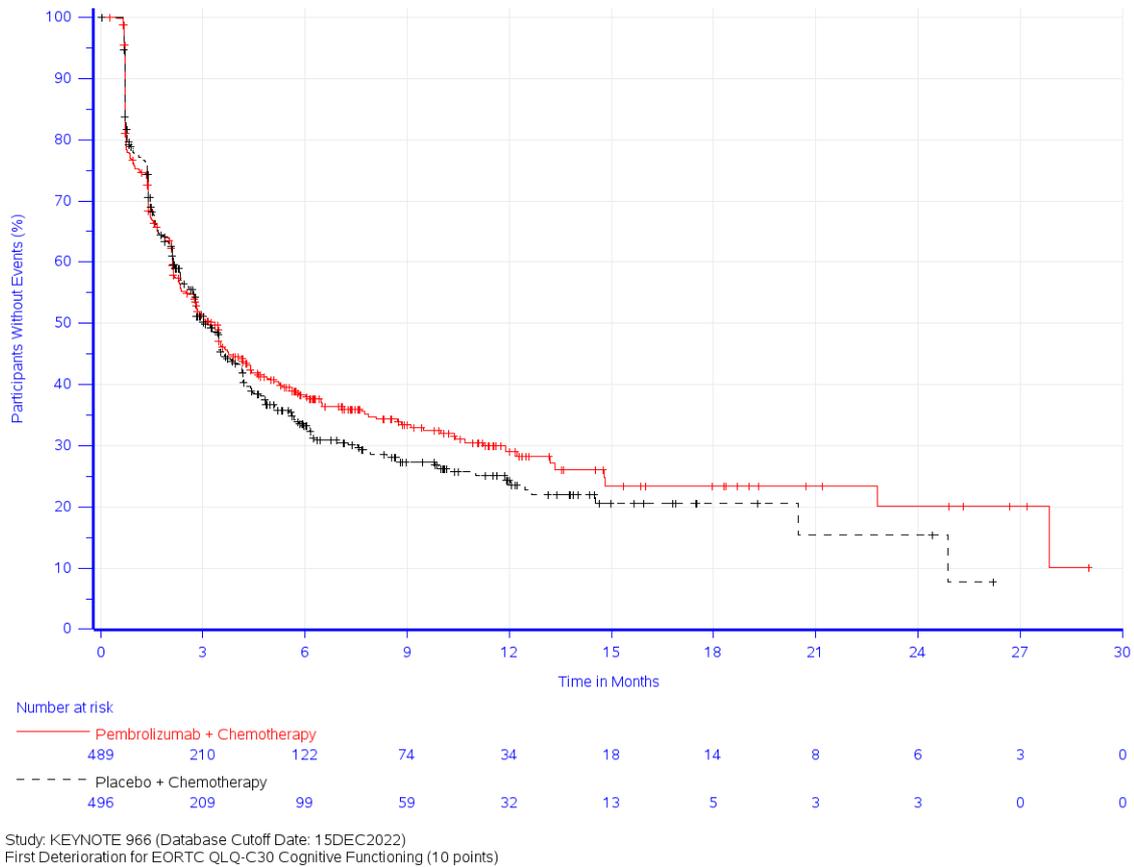


Abbildung 28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

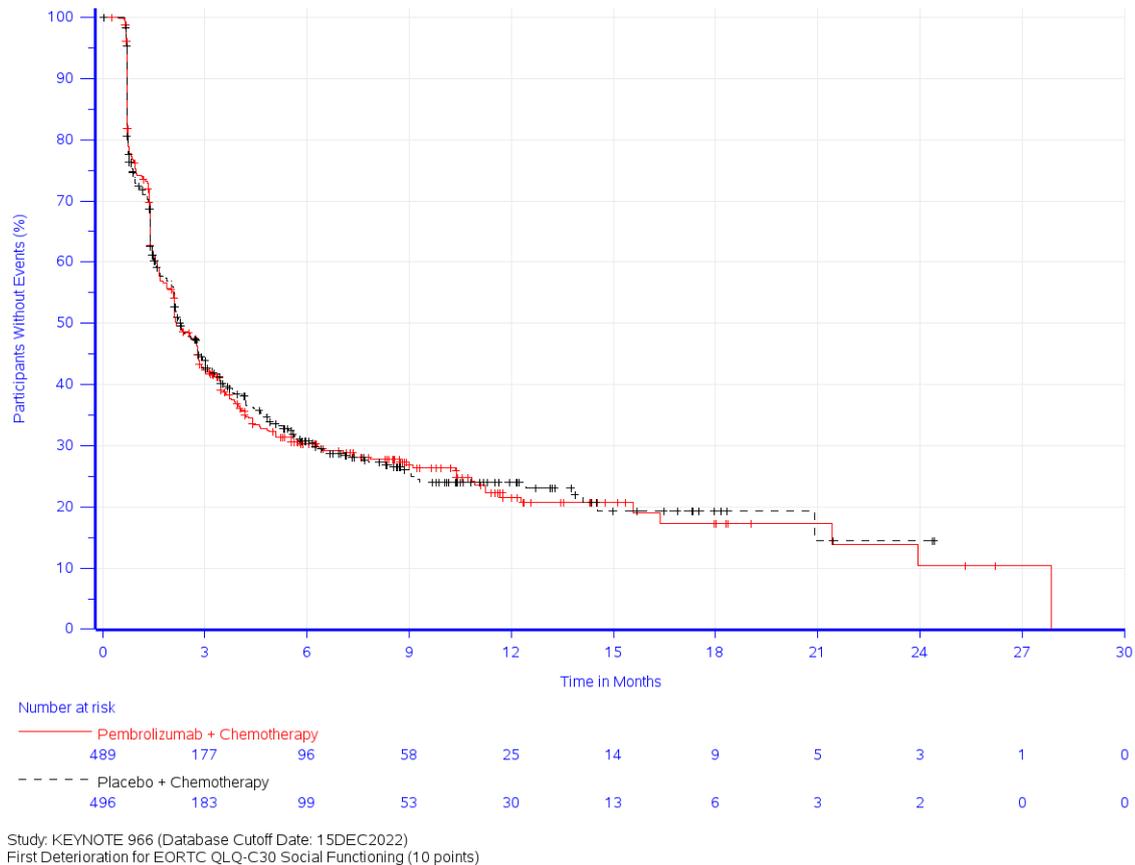


Abbildung 29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 966

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.

Es 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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei den Patient:innen, denen ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert, als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation, bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung der Patient:innen oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="424 280 970 309"><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p data-bbox="424 318 1406 409">Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt.</p> <p data-bbox="424 443 1406 622">Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts ,dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p data-bbox="424 656 1246 685">Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) verwendet.</p> <p data-bbox="424 719 1406 869">Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe, ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden als erkrankungsbezogene Ereignisse ausgeschlossen.</p>
<p data-bbox="213 904 1406 958">APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: APaT-Population: Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt 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 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b		Placebo + Chemotherapie ^b		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e p-Wert ^{e,f}
Unerwünschte Ereignisse	529	524 (99,1)	0,6 [0,6; 0,7]	534	532 (99,6)	0,6 [0,4; 0,7]	0,96 [0,85; 1,08] 0,477
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	529	276 (52,2)	37,0 [32,1; 50,1]	534	263 (49,3)	39,4 [30,1; 56,6]	1,06 [0,89; 1,25] 0,516
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	529	451 (85,3)	8,4 [7,0; 10,1]	534	449 (84,1)	7,3 [6,7; 9,3]	0,99 [0,87; 1,13] 0,902
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	529	138 (26,1)	101,6 [73,7; -]	534	122 (22,8)	Nicht erreicht [86,7; -]	1,12 [0,88; 1,42] 0,374

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated 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)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,85; 1,08]; p = 0,477). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag sowohl bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, als auch bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 0,6 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 30).

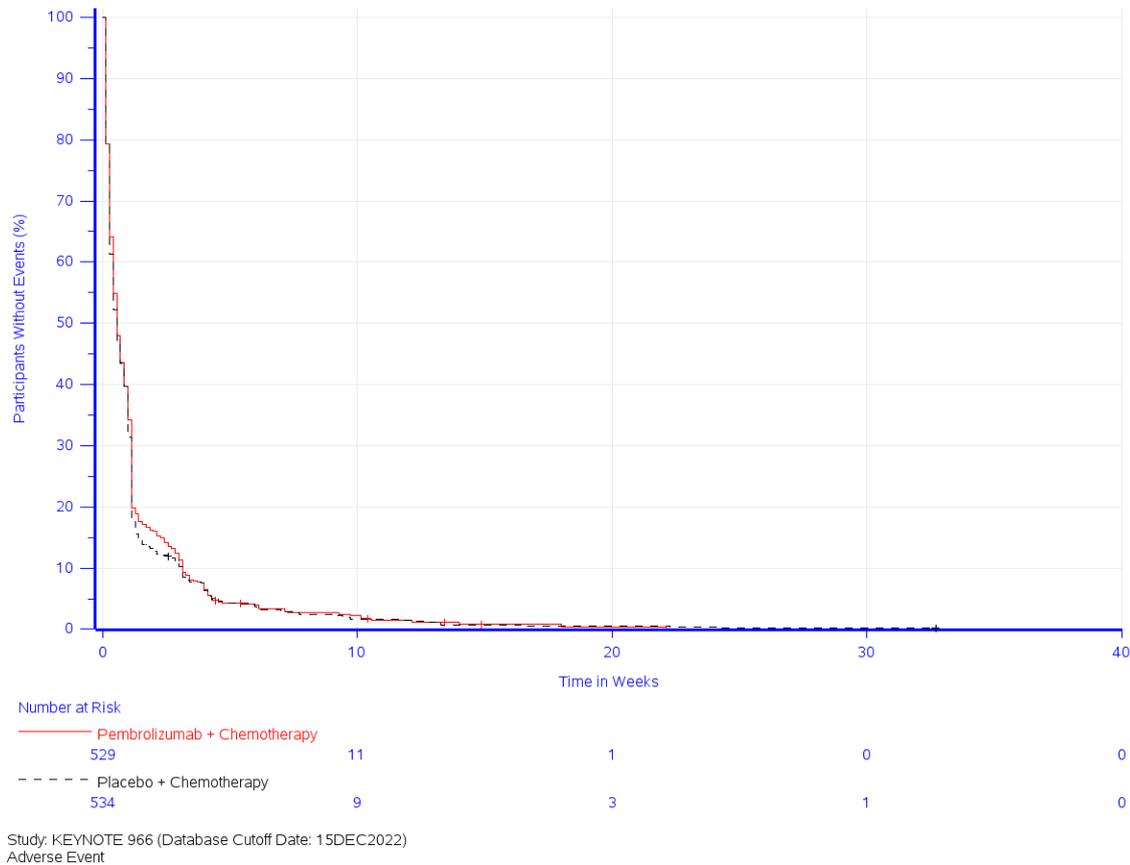


Abbildung 30: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 966

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,89; 1,25]; $p = 0,516$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab +

Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, bei 37,0 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 39,4 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 31).



Abbildung 31: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 966

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,87; 1,13]; $p = 0,902$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, bei 8,4 Wochen und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 7,3 Wochen (Tabelle 4-41; Abbildung 32).

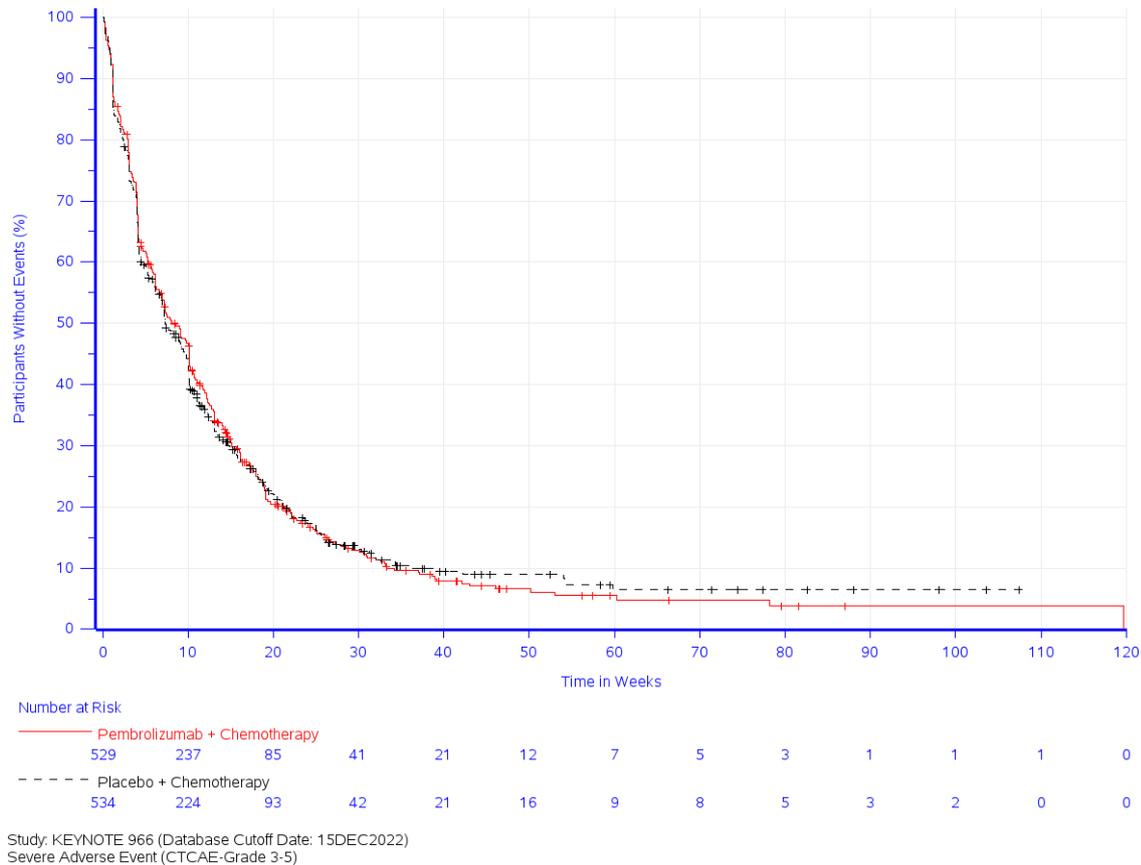


Abbildung 32: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 966

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Therapieabbruch führt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,12 [0,88; 1,42]; $p = 0,374$) (Tabelle 4-41; Abbildung 33).

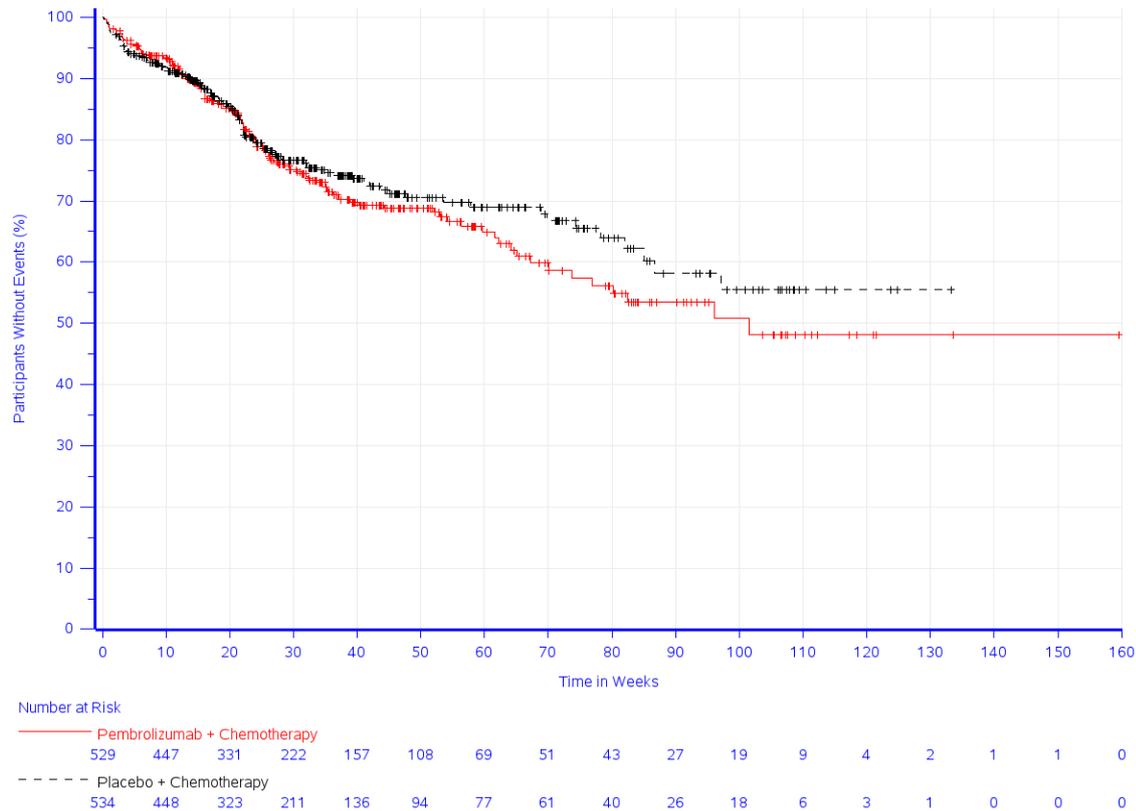


Abbildung 33: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 966

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.

Es 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 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) <p>Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte der Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) entspricht der in Tabelle 4-39 beschriebenen Vorgehensweise. Die endpunktspezifische Darstellungssystematik der SOC und PT ist in Tabelle 4-5 aufgeschlüsselt.</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt. Patient:innen ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die auf eine Folgetherapie wechseln, werden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p>
<p>APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
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 Term; SOC: Systemorganklasse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts 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 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	333 (62,9)	11,7 [10,1; 12,9]	322 (60,3)	12,1 [10,1; 15,1]	1,05 [0,90; 1,23]	0,500	0,813
Anaemie	323 (61,1)	12,1 [10,9; 13,6]	313 (58,6)	13,1 [11,1; 16,4]	1,04 [0,89; 1,22]	0,608	n.s.
Leukopenie	26 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,92; 3,27]	0,090	n.s.
Lymphopenie	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [0,74; 5,27]	0,173	n.s.
Herzerkrankungen	42 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	32 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,80; 2,01]	0,308	0,813
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	41 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	39 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,67; 1,61]	0,874	0,918
Tinnitus	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,50; 1,77]	0,852	n.s.
Endokrine Erkrankungen	67 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,31 [1,49; 3,57]	< 0,001	0,003
Hyperthyreose	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [0,89; 4,09]	0,099	0,199
Hypothyreose	46 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,27 [1,80; 5,94]	< 0,001	< 0,001
Augenerkrankungen	38 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	32 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,72; 1,85]	0,547	0,813
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	419 (79,2)	3,0 [2,1; 3,4]	443 (83,0)	1,7 [1,3; 3,0]	0,86 [0,75; 0,98]	0,025	0,173
Bauch aufgetrieben	37 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	34 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,67; 1,69]	0,800	n.s.
Abdominalschmerz	92 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	122 (22,8)	Nicht erreicht [94,7; -]	0,71 [0,54; 0,92]	0,011	n.s.
Schmerzen Oberbauch	40 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	57 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,44; 0,99]	0,046	n.s.
Aszites	34 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	43 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,48; 1,17]	0,202	n.s.
Verstopfung	186 (35,2)	Nicht erreicht [-; -]	190 (35,6)	Nicht erreicht [64,7; -]	0,95 [0,78; 1,17]	0,645	n.s.

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Diarrhoe	103 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	98 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,76; 1,33]	0,961	n.s.
Mundtrockenheit	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,55; 3,08]	0,553	n.s.
Dyspepsie	33 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	55 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,36; 0,86]	0,009	n.s.
Flatulenz	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,22; 1,41]	0,218	n.s.
Gastritis	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,47; 2,40]	0,893	n.s.
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,33; 1,33]	0,246	n.s.
Übelkeit	233 (44,0)	52,4 [32,3; -]	246 (46,1)	31,6 [21,1; -]	0,92 [0,77; 1,10]	0,339	n.s.
Stomatitis	26 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	35 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,43; 1,20]	0,205	n.s.
Zahnschmerzen	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,49; 2,84]	0,718	n.s.
Erbrechen	122 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	128 (24,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,72; 1,18]	0,521	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	385 (72,8)	6,6 [5,4; 8,1]	372 (69,7)	9,7 [6,7; 11,4]	1,06 [0,92; 1,23]	0,405	0,813
Asthenie	75 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	95 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,56; 1,02]	0,067	n.s.
Brustkorbschmerz	22 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,50; 1,62]	0,730	n.s.
Schüttelfrost	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,47; 2,24]	0,958	n.s.
Erschöpfung	187 (35,3)	Nicht erreicht [80,9; -]	172 (32,2)	Nicht erreicht [89,3; -]	1,10 [0,90; 1,36]	0,355	n.s.
Grippeähnliche Erkrankung	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,26 [0,87; 5,88]	0,095	n.s.
Unwohlsein	36 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	32 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,69; 1,79]	0,659	n.s.
Schleimhautentzündung	28 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,69; 2,07]	0,534	n.s.
Oedem peripher	73 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	85 (15,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,60; 1,13]	0,222	n.s.
Schmerzen	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,53; 2,33]	0,784	n.s.
Fieber	139 (26,3)	Nicht erreicht [108,3; -]	104 (19,5)	Nicht erreicht [98,3; -]	1,38 [1,07; 1,78]	0,014	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	95 (18,0)	Nicht erreicht [118,1; -]	96 (18,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,71; 1,26]	0,695	0,813
Biliaere Obstruktion	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,39; 1,50]	0,428	n.s.
Cholangitis	35	Nicht erreicht	29	Nicht erreicht	1,16	0,545	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
	(6,6)	[-; -]	(5,4)	[-; -]	[0,71; 1,91]		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	219 (41,4)	45,0 [42,0; 60,6]	198 (37,1)	59,0 [44,1; 70,7]	1,08 [0,89; 1,31]	0,421	0,813
Bakteriaemie	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,38 [0,74; 7,59]	0,144	n.s.
Gallengangsentzündung	20 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,53; 1,86]	0,974	n.s.
COVID-19	14 (2,6)	Nicht erreicht [133,0; -]	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,40; 1,74]	0,629	n.s.
Leberabszess	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,09; 0,87]	0,028	n.s.
Pneumonie	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,75 [0,39; 1,44]	0,381	n.s.
Sepsis	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,38; 1,46]	0,391	n.s.
Infektion der oberen Atemwege	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,40; 1,90]	0,720	n.s.
Harnwegsinfektion	36 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,78; 2,11]	0,328	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (9,3)	Nicht erreicht [-; -]	51 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,61; 1,33]	0,588	0,813
Kontusion	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,07; 0,93]	0,038	n.s.
Sturz	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,32; 1,84]	0,548	n.s.
Untersuchungen	433 (81,9)	4,1 [4,0; 6,6]	441 (82,6)	4,1 [4,0; 4,6]	0,95 [0,83; 1,08]	0,450	0,813
Alaninaminotransferase erhoeht	87 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	113 (21,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,55; 0,96]	0,027	n.s.
Aspartataminotransferase erhoeht	88 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	98 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,64; 1,14]	0,272	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	43 (8,1)	142,9 [142,9; -]	52 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,52; 1,17]	0,230	n.s.
Bilirubin im Blut erhoeht	50 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	65 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,74 [0,51; 1,07]	0,110	n.s.
Kreatinin im Blut erhoeht	57 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	58 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,66; 1,36]	0,761	n.s.
Laktatdehydrogenase im Blut erhoeht	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,27; 1,31]	0,197	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	24 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,47; 1,39]	0,448	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	23 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,44; 1,31]	0,321	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	330 (62,4)	11,3 [10,1; 13,4]	327 (61,2)	10,1 [9,6; 13,0]	0,97 [0,83; 1,12]	0,652	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	211 (39,9)	59,7 [29,7; -]	212 (39,7)	43,7 [26,3; -]	0,98 [0,81; 1,19]	0,868	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Gewicht erniedrigt	51 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	63 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,79 [0,55; 1,14]	0,208	n.s.
Gewicht erhoeht	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,27; 1,66]	0,385	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	141 (26,7)	Nicht erreicht [-; -]	127 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,88; 1,42]	0,354	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	297 (56,1)	19,9 [16,0; 30,0]	301 (56,4)	17,1 [13,0; 22,3]	0,97 [0,83; 1,14]	0,697	0,813
Appetit vermindert	144 (27,2)	Nicht erreicht [-; -]	155 (29,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,71; 1,12]	0,312	n.s.
Dehydratation	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,57; 4,33]	0,382	n.s.
Hyperkalzaemie	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [113,0; -]	0,68 [0,27; 1,69]	0,406	n.s.
Hyperglykaemie	36 (6,8)	Nicht erreicht [119,1; -]	41 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,54; 1,32]	0,447	n.s.
Hyperkaliaemie	37 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,77; 2,03]	0,375	n.s.
Hyperurikaemie	21 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,67; 2,46]	0,450	n.s.
Hypalbuminaemie	38 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	50 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,47; 1,10]	0,132	n.s.
Hypokalzaemie	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,29; 1,09]	0,088	n.s.
Hypochloraemie	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,18 [0,04; 0,80]	0,024	n.s.
Hypokaliaemie	48 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	67 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,48; 1,01]	0,057	n.s.
Hypomagnesiaemie	79 (14,9)	Nicht erreicht [-; -]	79 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,73; 1,37]	> 0,999	n.s.
Hyponatriaemie	52 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	52 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,68; 1,46]	0,976	n.s.
Hypophosphataemie	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,36; 1,21]	0,184	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	162 (30,6)	82,4 [66,1; -]	168 (31,5)	58,6 [47,9; 86,9]	0,86 [0,69; 1,07]	0,165	0,813
Arthralgie	39 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	41 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,57; 1,37]	0,590	n.s.
Rueckenschmerzen	54 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	73 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,48; 0,98]	0,038	n.s.
Knochenschmerzen	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,30; 1,52]	0,340	n.s.
Flankenschmerz	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,46 [0,19; 1,14]	0,093	n.s.
Muskelspasmen	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,28; 1,75]	0,450	n.s.
Muskelschwäche	14	Nicht erreicht	8	Nicht erreicht	1,69	0,234	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
	(2,6)	[-; -]	(1,5)	[-; -]	[0,71; 4,04]		
Myalgie	27 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	30 (5,6)	Nicht erreicht [111,0; -]	0,83 [0,49; 1,40]	0,493	n.s.
Nackenschmerzen	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,32; 1,66]	0,450	n.s.
Schmerz in einer Extremität	28 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,70; 2,15]	0,471	n.s.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [113,9; -]	1,01 [0,51; 1,99]	0,985	0,985
Erkrankungen des Nervensystems	182 (34,4)	Nicht erreicht [55,1; -]	197 (36,9)	52,0 [35,3; -]	0,88 [0,72; 1,08]	0,229	0,813
Schwindelgefühl	32 (6,0)	Nicht erreicht [131,1; -]	50 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,39; 0,94]	0,025	n.s.
Dysgeusie	31 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	32 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,95 [0,58; 1,55]	0,834	n.s.
Kopfschmerzen	53 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	46 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,77; 1,69]	0,511	n.s.
Periphere Neuropathie	21 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,38; 1,18]	0,167	n.s.
Paraesthesie	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,54; 1,96]	0,933	n.s.
Periphere sensorische Neuropathie	31 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,63; 1,73]	0,875	n.s.
Psychiatrische Erkrankungen	69 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	75 (14,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,64; 1,23]	0,475	0,813
Angst	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,31; 1,55]	0,368	n.s.
Depression	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,77 [0,66; 4,79]	0,260	n.s.
Schlaflosigkeit	41 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	41 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,63; 1,50]	0,888	n.s.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81 (15,3)	Nicht erreicht [119,1; -]	80 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,71; 1,32]	0,825	0,911
Akute Nierenschädigung	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,40; 1,47]	0,419	n.s.
Dysurie	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,31; 1,74]	0,484	n.s.
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [0,87; 4,29]	0,108	n.s.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,70 [0,33; 1,47]	0,345	0,813
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	166 (31,4)	Nicht erreicht [73,0; -]	170 (31,8)	75,6 [66,0; -]	0,95 [0,77; 1,18]	0,630	0,813
Husten	36	Nicht erreicht	37	Nicht erreicht	0,92	0,727	n.s.

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
	(6,8)	[-; -]	(6,9)	[-; -]	[0,58; 1,46]		
Dyspnoe	53 (10,0)	Nicht erreicht [-; -]	55 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,64; 1,37]	0,742	n.s.
Epistaxis	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,39; 1,52]	0,458	n.s.
Schluckauf	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,35; 1,70]	0,520	n.s.
Pleuraerguss	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,38; 1,95]	0,721	n.s.
Pneumonitis	23 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,69 [1,20; 6,02]	0,016	n.s.
Husten mit Auswurf	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,62; 5,38]	0,273	n.s.
Lungenembolie	26 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,62; 1,87]	0,805	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	248 (46,9)	39,9 [28,6; 56,7]	190 (35,6)	80,7 [46,7; -]	1,42 [1,17; 1,71]	< 0,001	0,003
Alopezie	55 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	68 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,56; 1,14]	0,211	0,338
Trockene Haut	24 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,71; 2,41]	0,393	0,485
Erythem	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,69 [0,28; 1,72]	0,425	0,485
Juckreiz	77 (14,6)	Nicht erreicht [-; -]	51 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [1,07; 2,17]	0,020	0,053
Ausschlag	90 (17,0)	Nicht erreicht [112,6; -]	49 (9,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,90 [1,34; 2,69]	< 0,001	0,001
Ausschlag makulo-papuloes	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,61; 2,88]	0,485	0,485
Gefäßerkrankungen	105 (19,8)	Nicht erreicht [-; -]	95 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,80; 1,40]	0,693	0,813
Tiefe Venenthrombose	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,58; 2,39]	0,647	n.s.
Hypertonie	34 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	37 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,52; 1,33]	0,445	n.s.
Hypotonie	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,75; 6,25]	0,150	n.s.

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022

b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: 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

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

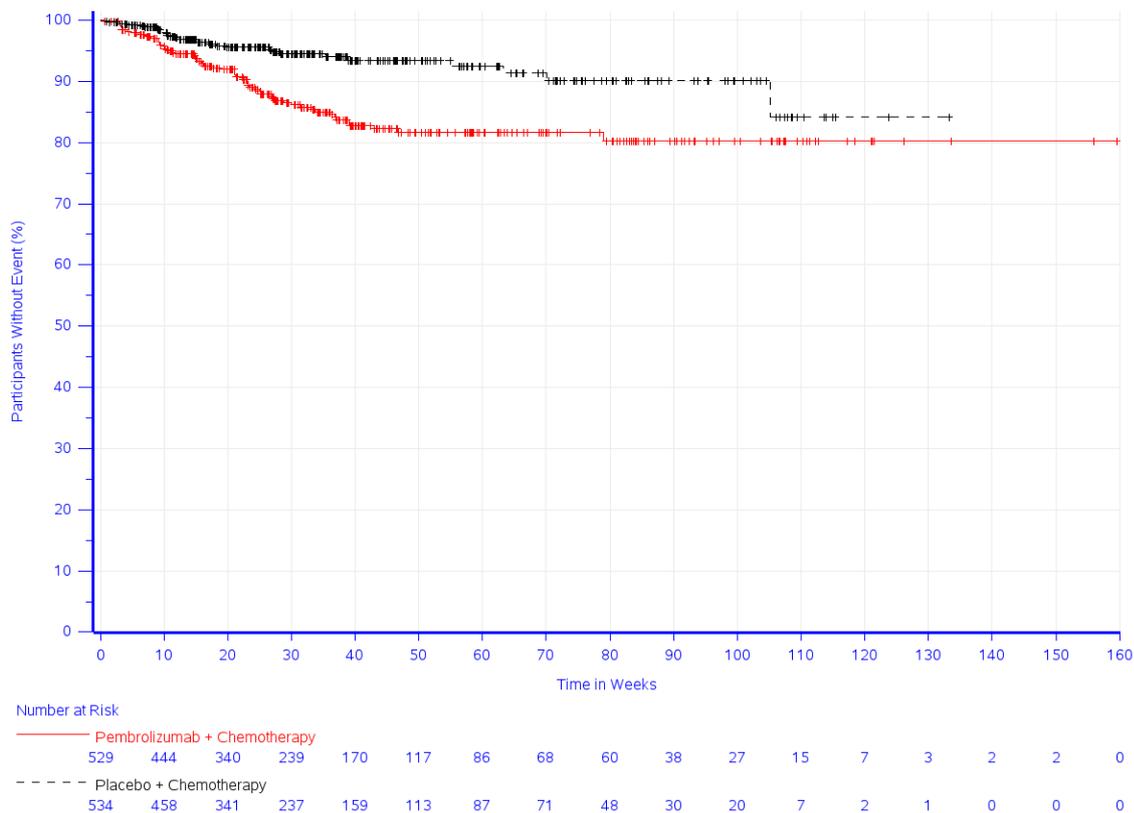
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)

h: 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 (i.e., '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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)	Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI] p-Wert ^{f,g} Adjustierter p-Wert ^h
dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse			

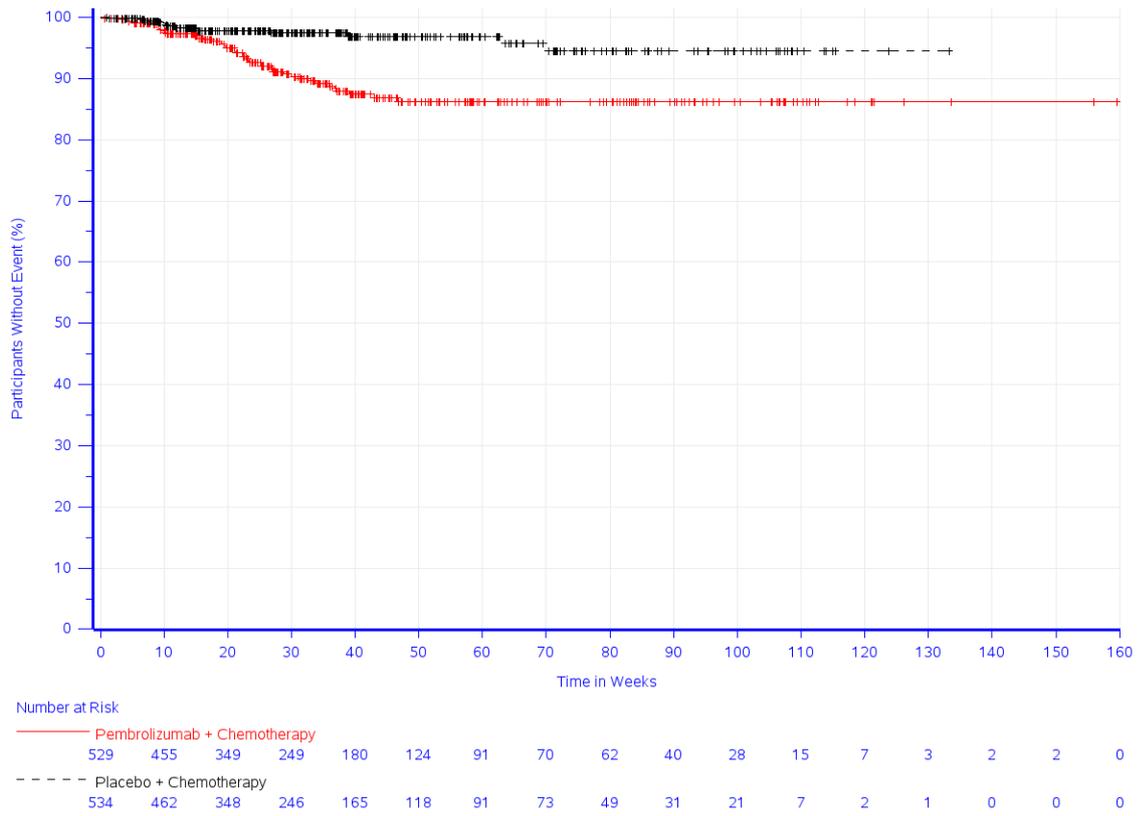
In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Endokrine Erkrankungen (Abbildung 34) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,49; 3,57]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 3,27 [1,80; 5,94]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} < 0,001$) (Abbildung 35)



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
Adverse Event - System Organ Class: Endocrine disorders

Abbildung 34: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 Adverse Event - Preferred Term: Hypothyroidism

Abbildung 35: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 36) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,98]; $p = 0,025$; $p_{\text{adj}} = 0,173$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Abdominalschmerz (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,54; 0,92]; $p = 0,011$) (Abbildung 37)
- Schmerzen Oberbauch (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,44; 0,99]; $p = 0,046$) (Abbildung 38)
- Dyspepsie (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,36; 0,86]; $p = 0,009$) (Abbildung 39)

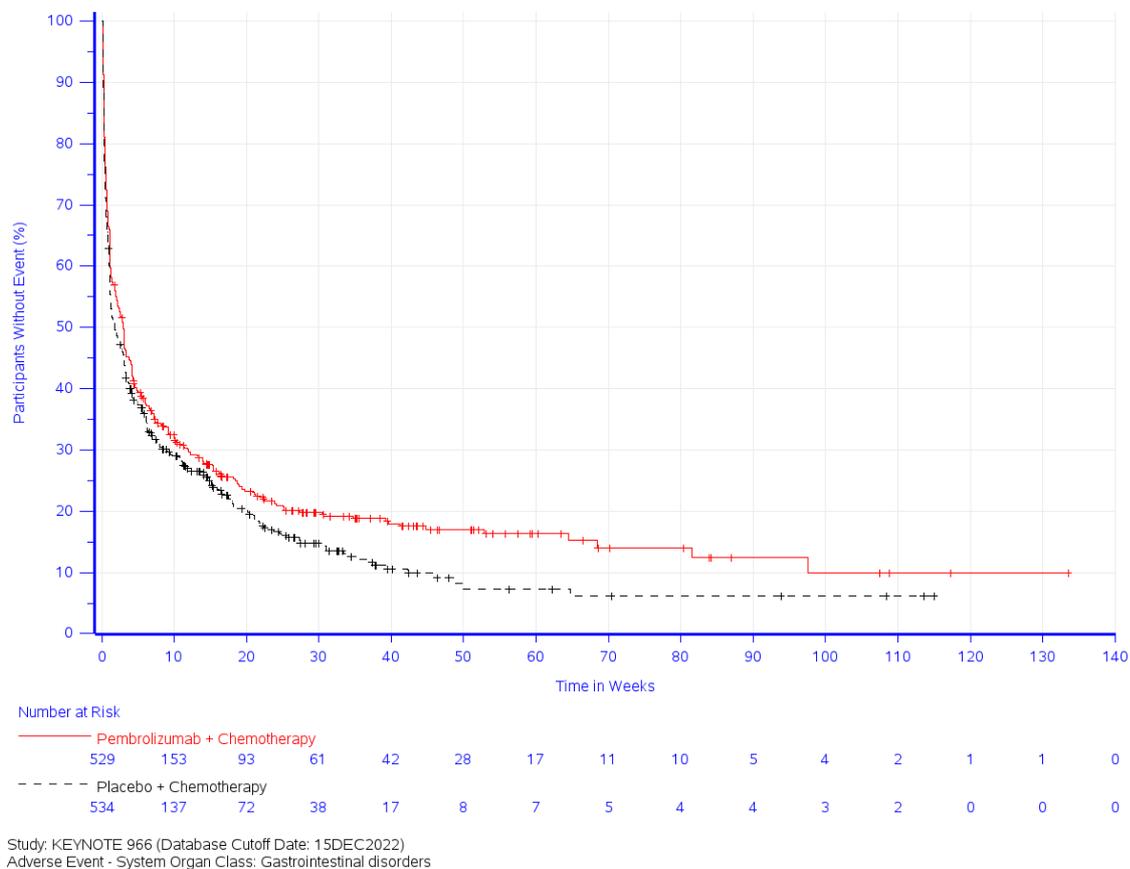


Abbildung 36: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

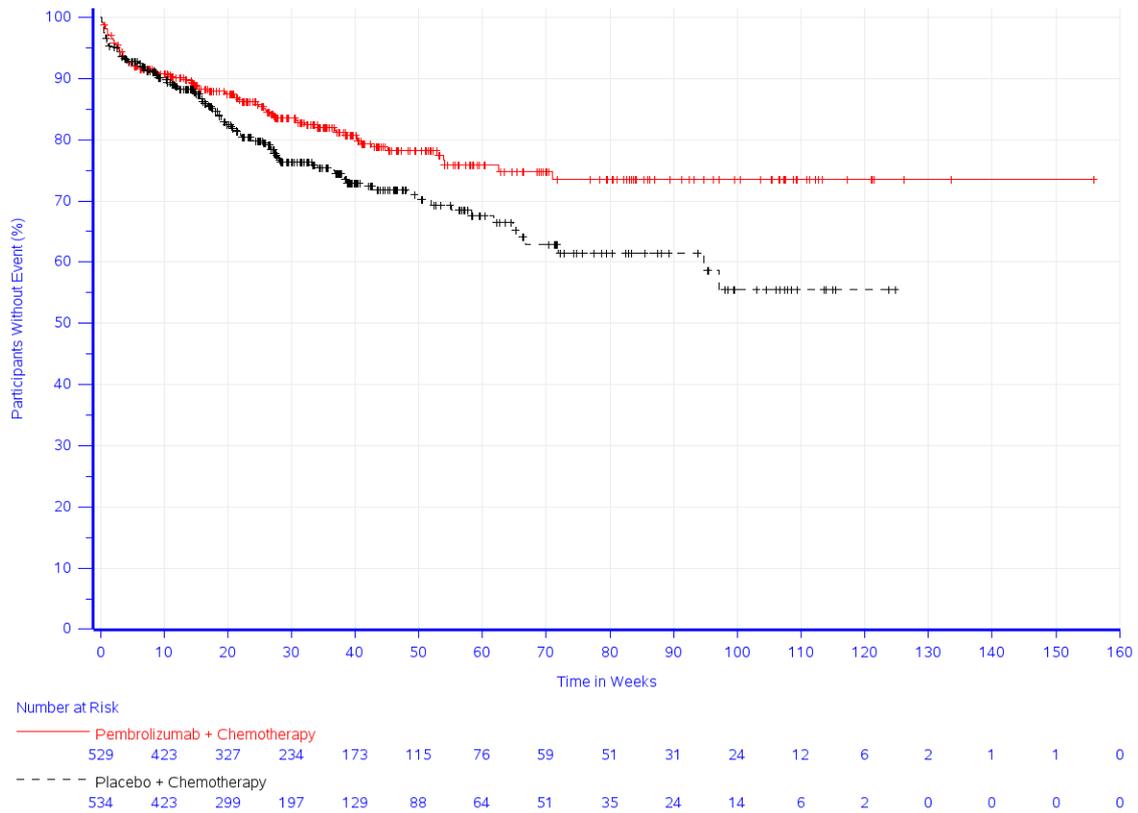


Abbildung 37: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Abdominalschmerz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

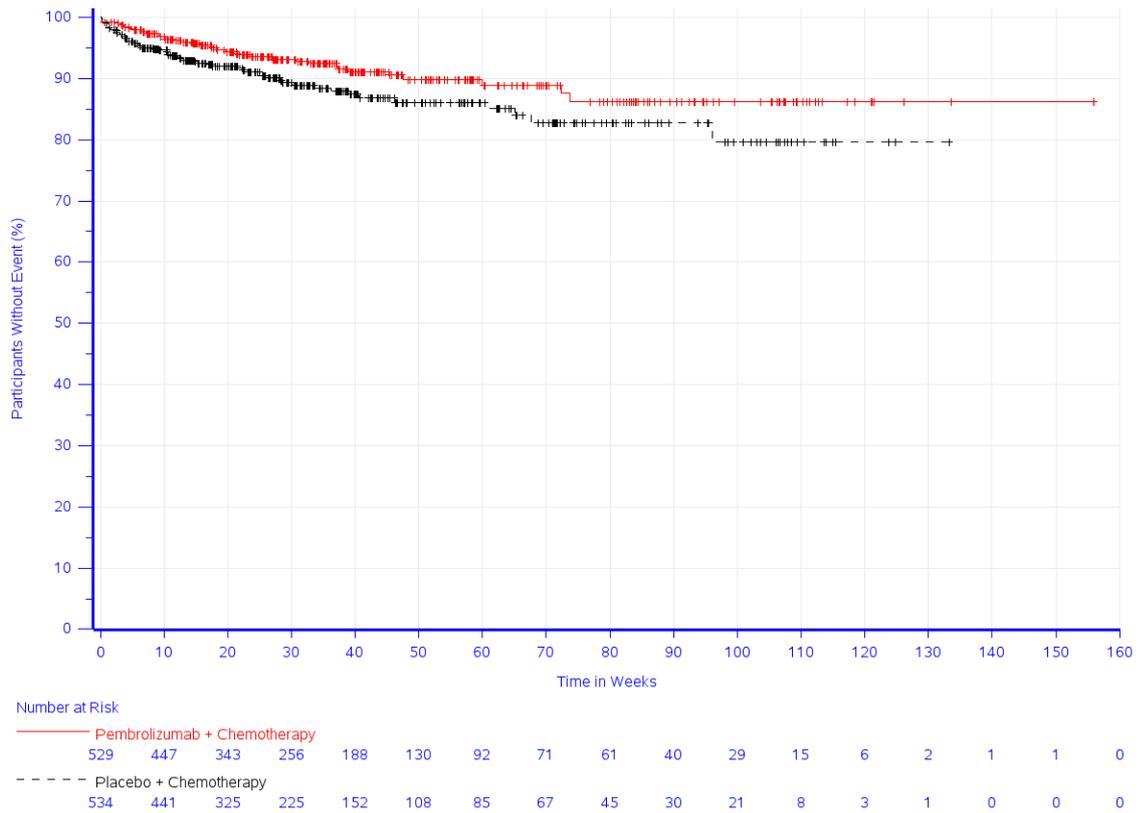


Abbildung 38: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schmerzen Oberbauch für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

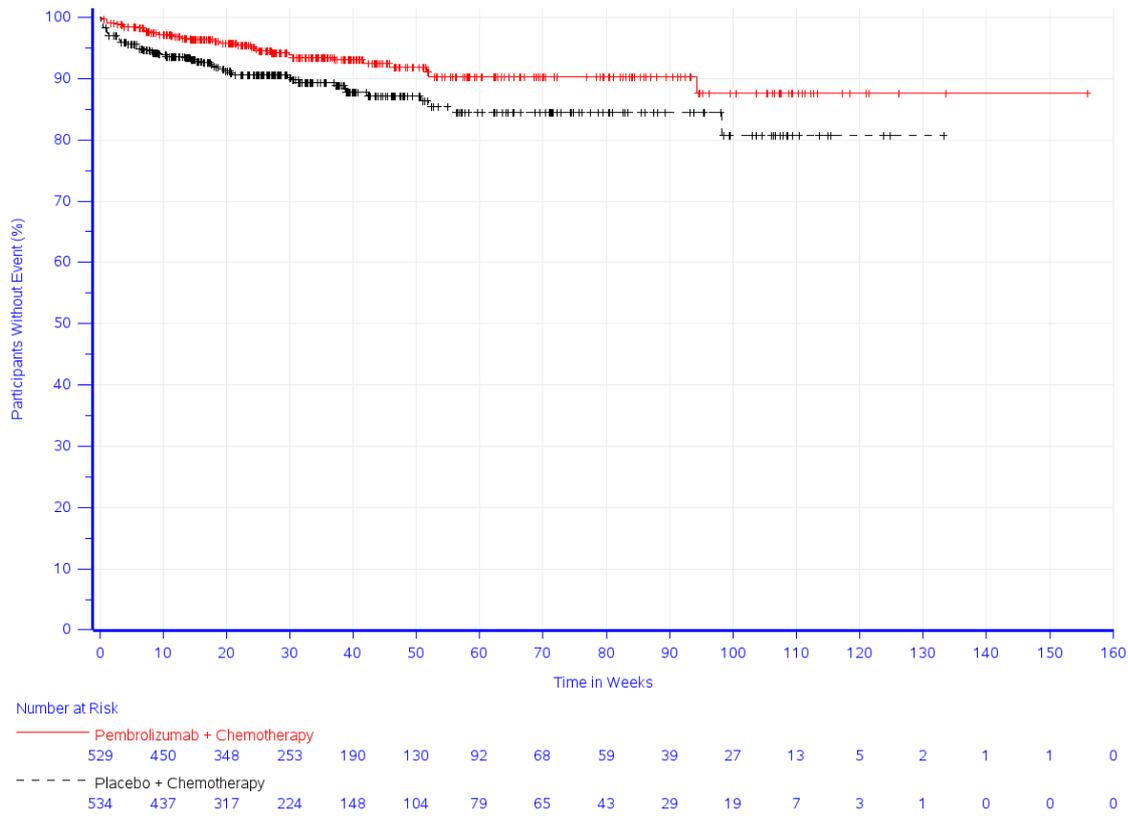


Abbildung 39: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Dyspepsie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,92; 1,23]; $p = 0,405$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Fieber (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,07; 1,78]; $p = 0,014$) (Abbildung 40)

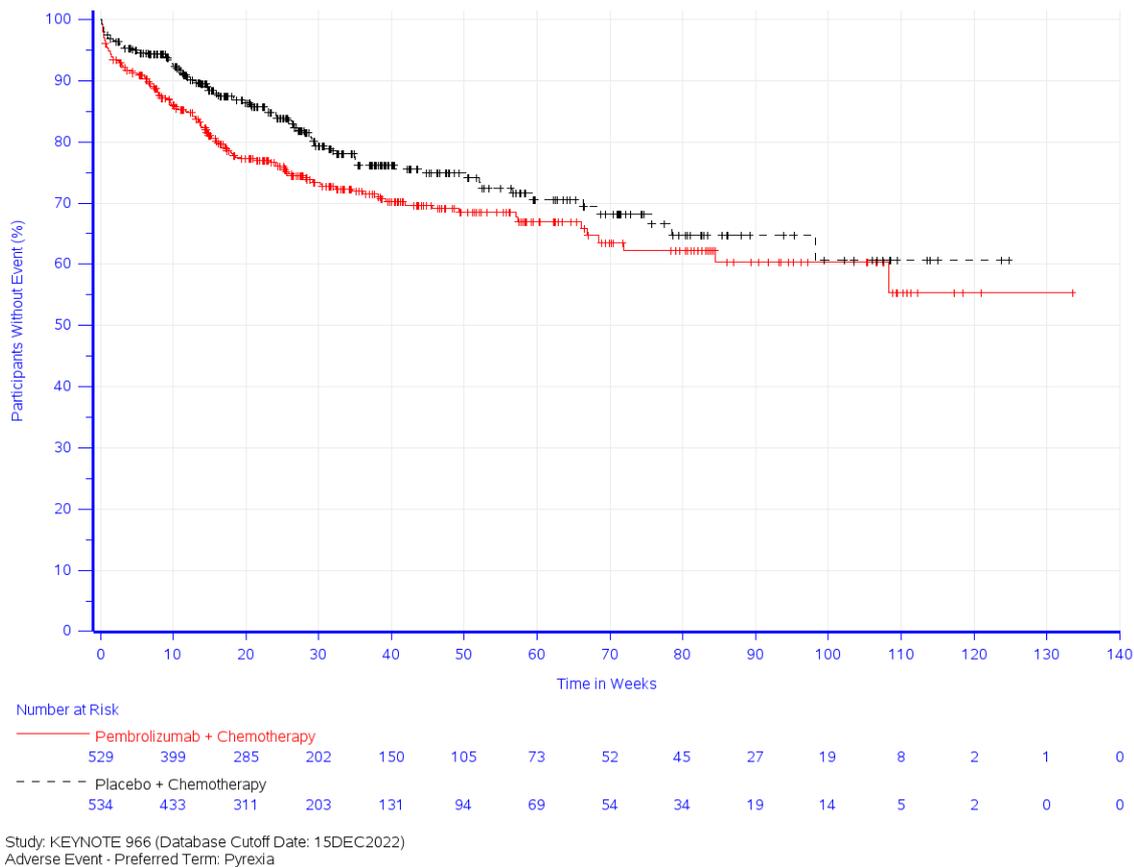


Abbildung 40: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,89; 1,31]; $p = 0,421$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Leberabszess (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,87]; $p = 0,028$) (Abbildung 41)



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
Adverse Event - Preferred Term: Liver abscess

Abbildung 41: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leberabszess für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,61; 1,33]; $p = 0,588$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Kontusion (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,07; 0,93]; $p = 0,038$) (Abbildung 42)

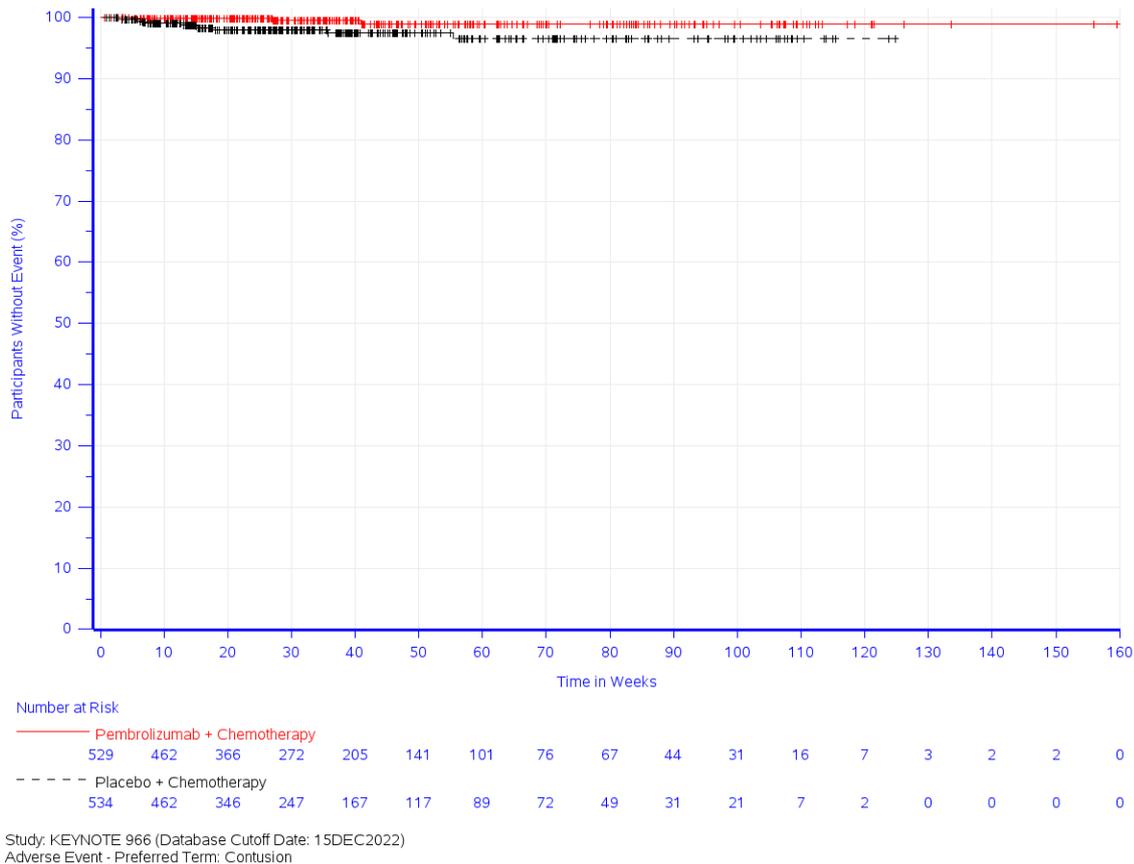


Abbildung 42: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Kontusion für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,83; 1,08]; $p = 0,450$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Alaninaminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,96]; $p = 0,027$) (Abbildung 43)

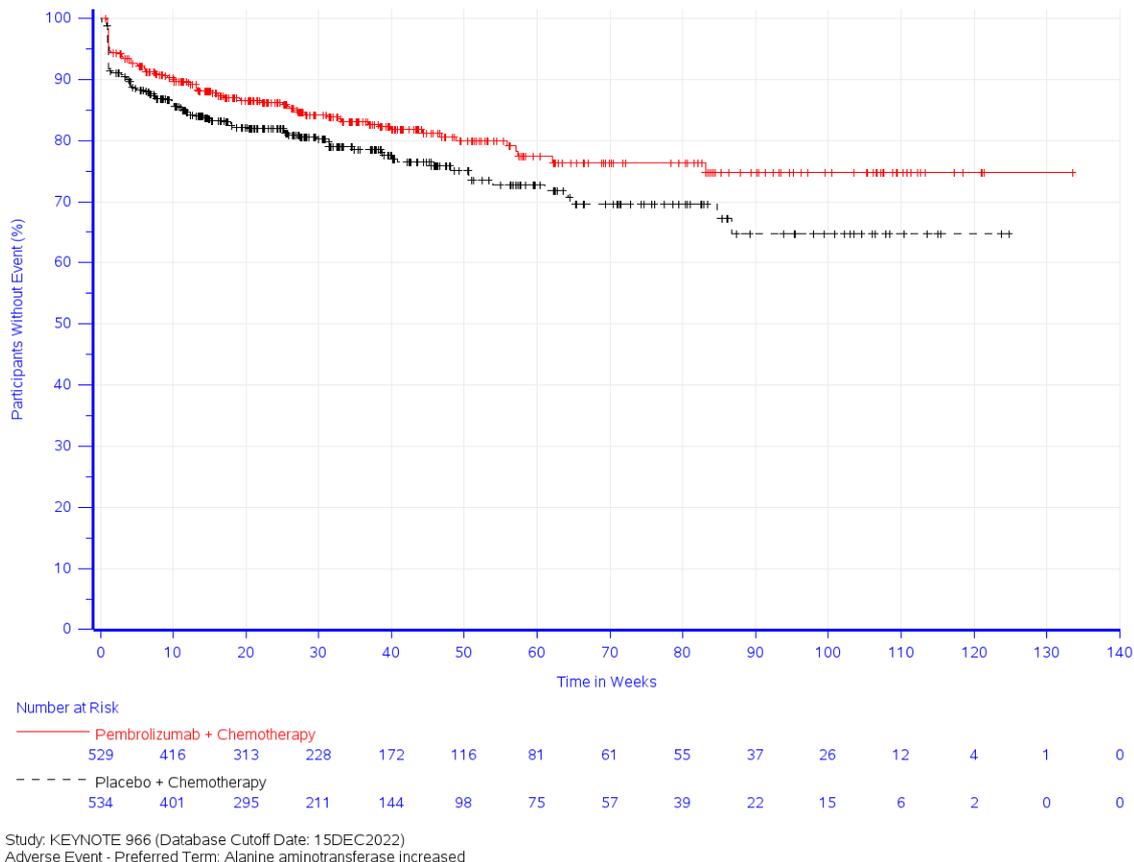


Abbildung 43: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Alaninaminotransferase erhöht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,83; 1,14]; $p = 0,697$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Hypochlorämie (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,04; 0,80]; $p = 0,024$) (Abbildung 44)



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
Adverse Event - Preferred Term: Hypochloreaemia

Abbildung 44: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Hypochlorämie für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,69; 1,07]; $p = 0,165$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Rückenschmerzen (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,48; 0,98]; $p = 0,038$) (Abbildung 45)

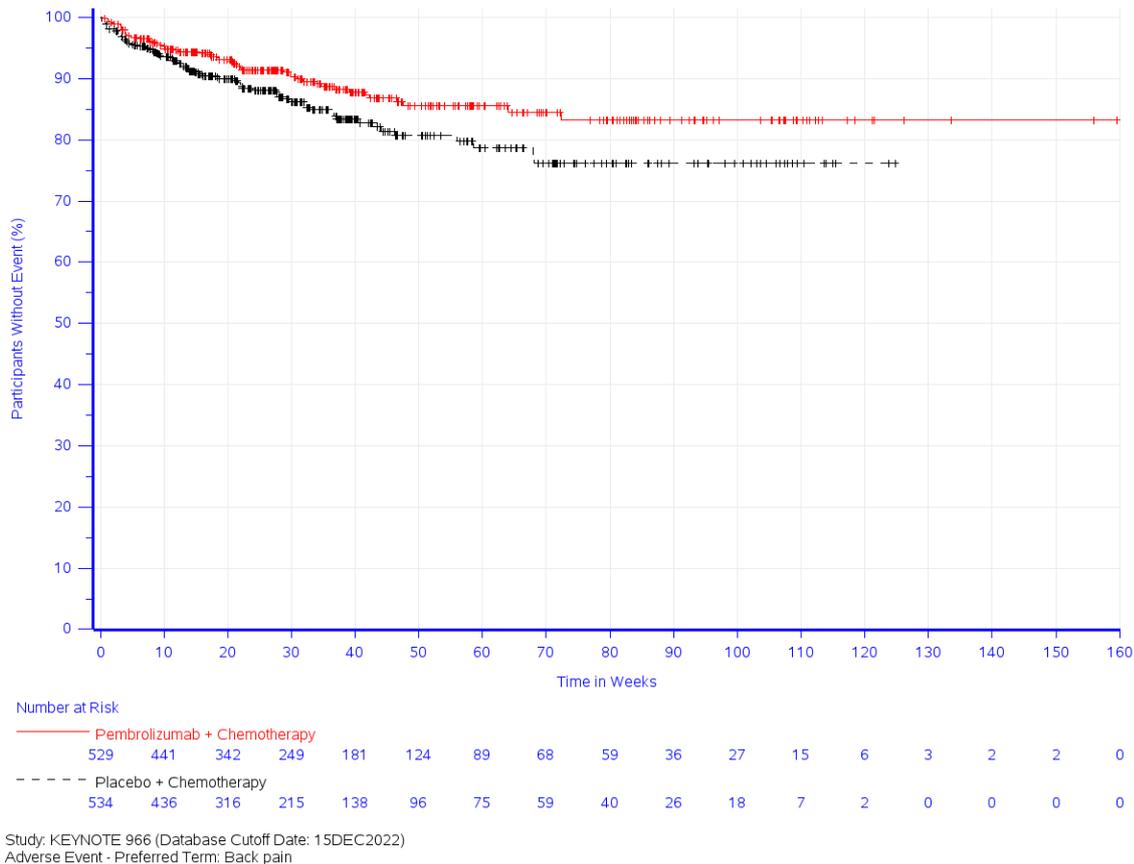


Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Rückenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,72; 1,08]; $p = 0,229$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Schwindelgefühl (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,94]; $p = 0,025$) (Abbildung 46)

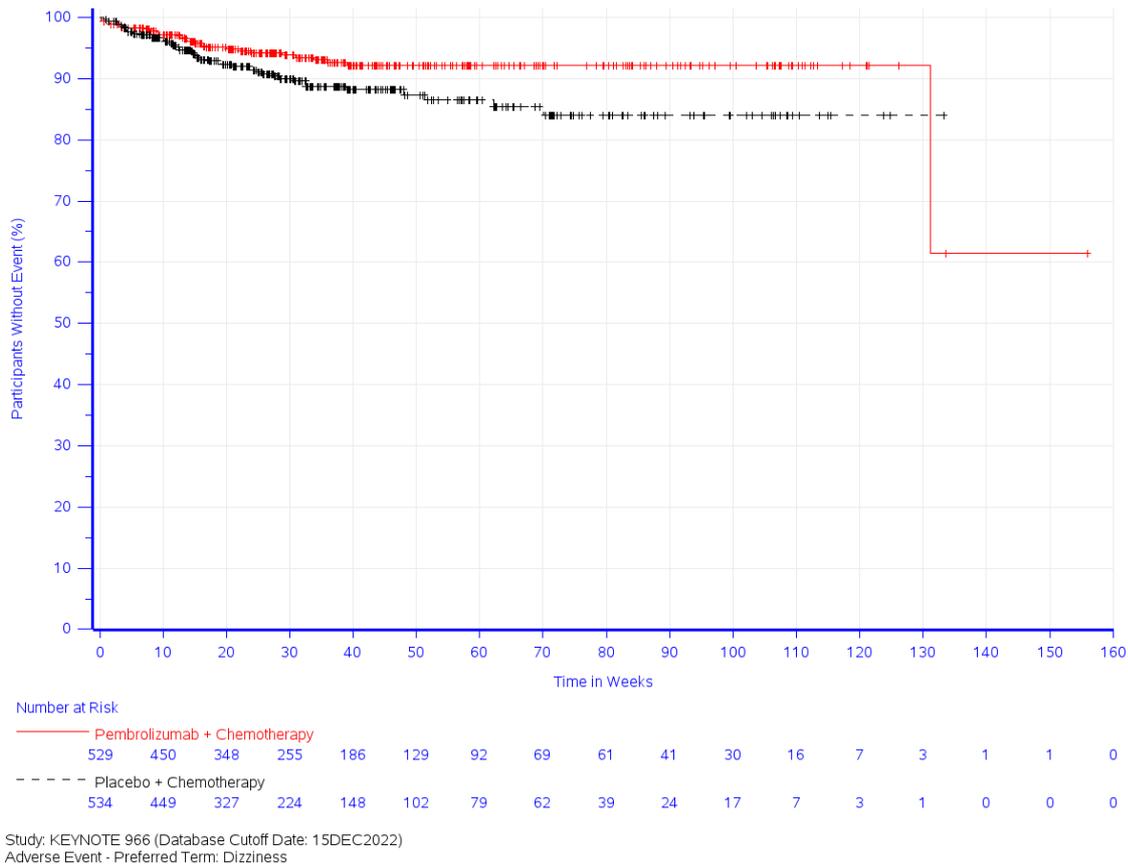


Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Schwindelgefühl für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,77; 1,18]; $p = 0,630$; $p_{\text{adj}} = 0,813$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Pneumonitis (HR [95 %-KI]: 2,69 [1,20; 6,02]; $p = 0,016$) (Abbildung 47)

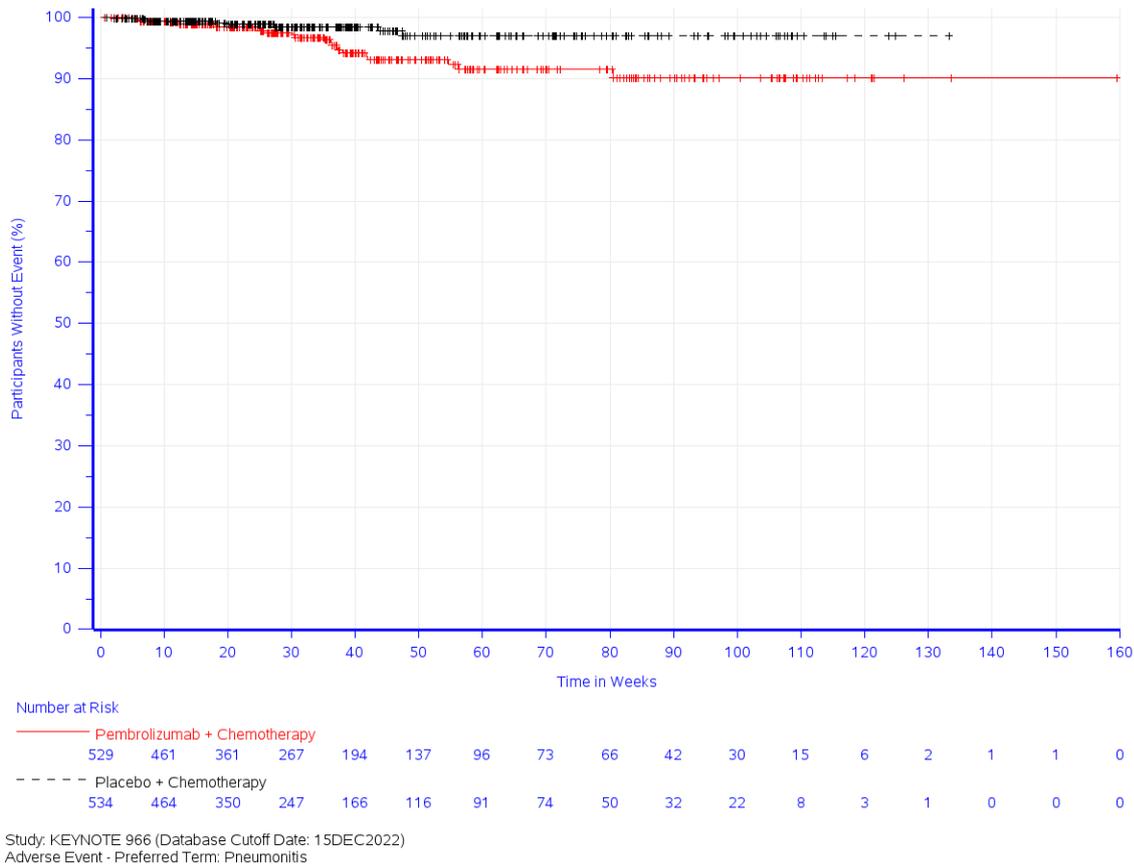
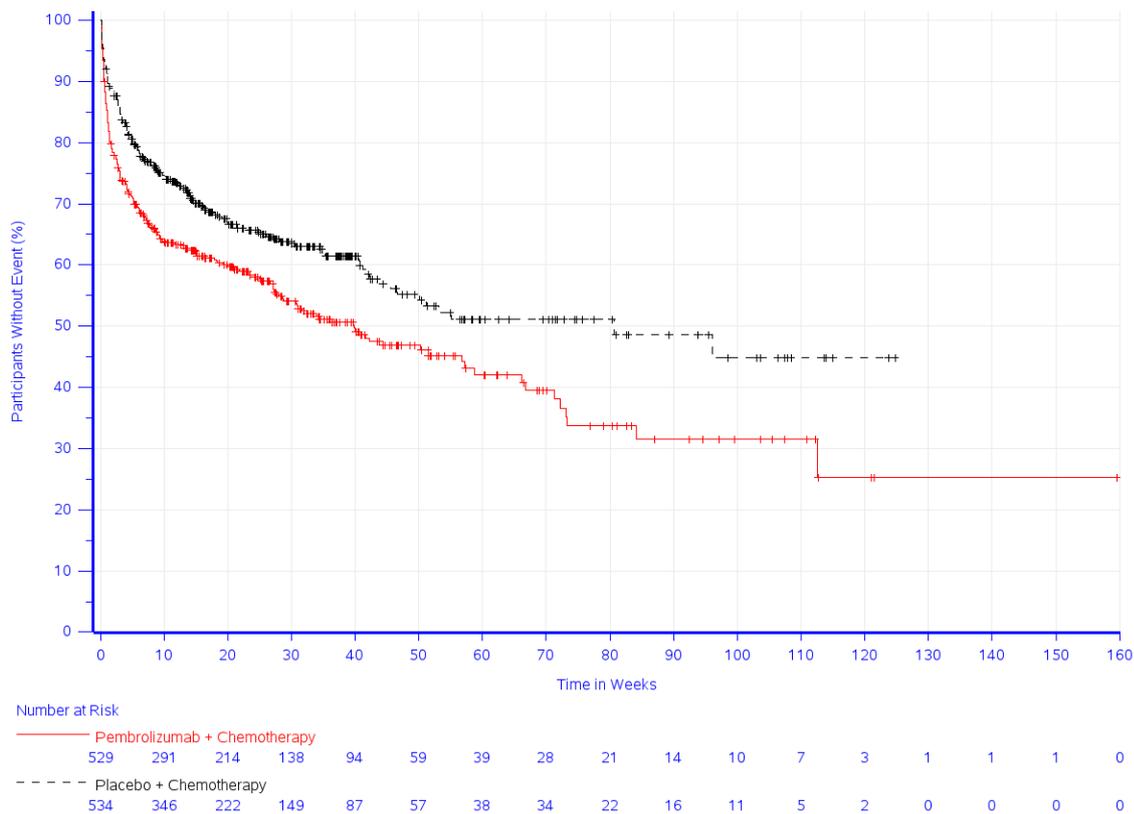


Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Pneumonitis für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

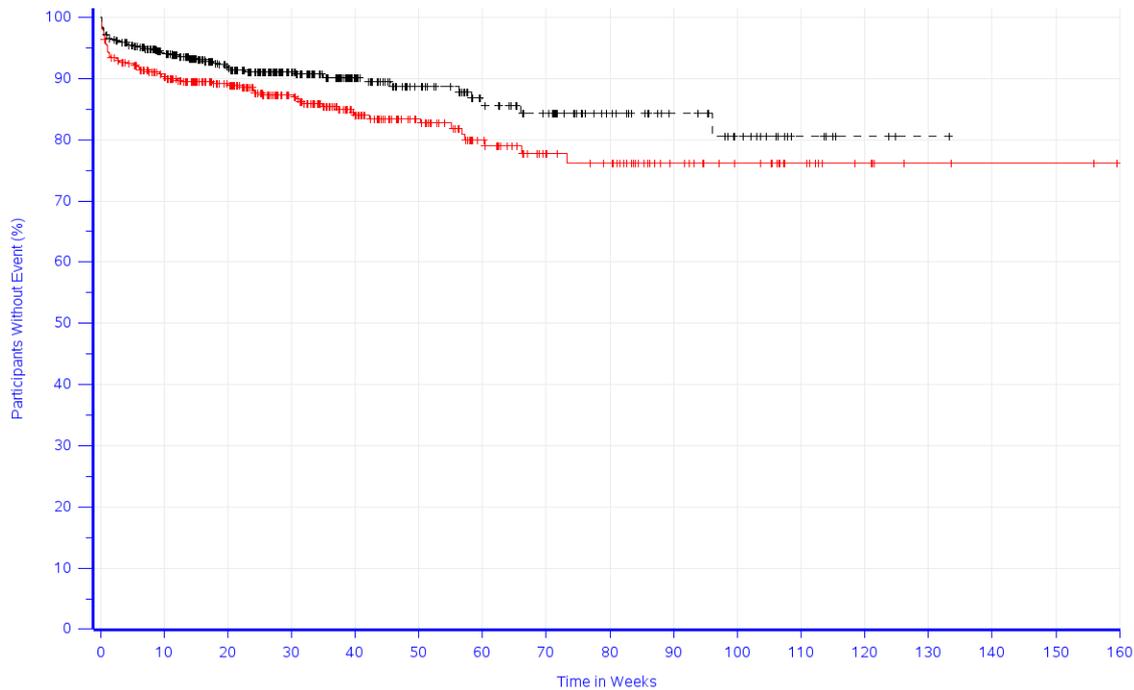
In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 48) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 1,42 [1,17; 1,71]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,003$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Juckreiz (HR [95 %-KI]: 1,52 [1,07; 2,17]; $p = 0,020$; $p_{\text{adj}} = 0,053$) (Abbildung 49)
- Ausschlag (HR [95 %-KI]: 1,90 [1,34; 2,69]; $p < 0,001$; $p_{\text{adj}} = 0,001$) (Abbildung 50)



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
Adverse Event - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

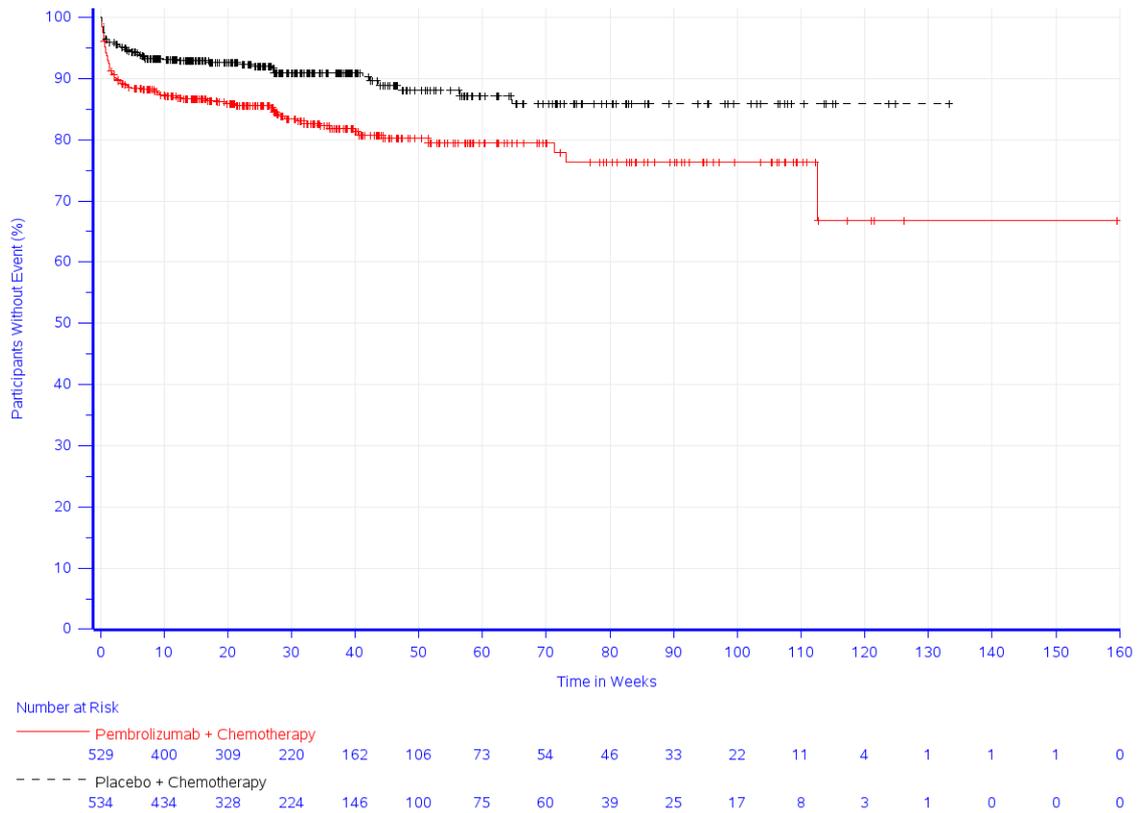


Number at Risk

Time in Weeks	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160
Pembrolizumab + Chemotherapy	529	417	324	234	168	112	77	55	50	30	23	14	7	3	2	2	0
Placebo + Chemotherapy	534	439	321	224	147	102	76	62	40	26	17	7	3	1	0	0	0

Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 Adverse Event - Preferred Term: Pruritus

Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Juckreiz für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 Adverse Event - Preferred Term: Rash

Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Ausschlag für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

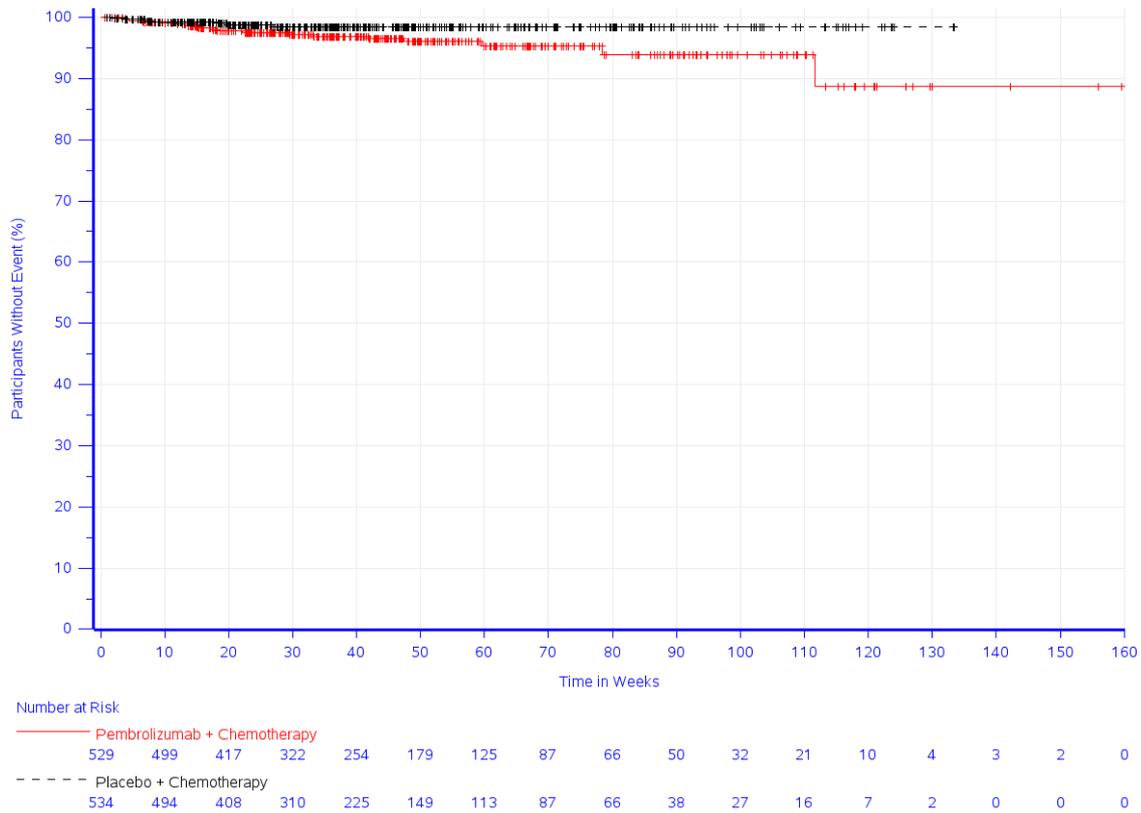
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,77; 2,31]	0,305	0,609
Anaemie	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,57; 2,94]	0,546	n.s.
Herzerkrankungen	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,63 [1,11; 6,27]	0,028	0,342
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	60 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,73; 1,48]	0,837	0,997
Aszites	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,17; 1,17]	0,102	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	27 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,88; 2,34]	0,153	0,454
Fieber	30 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,48 [1,27; 4,84]	0,008	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	61 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	59 (11,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,70; 1,42]	0,981	0,997
Biliaere Obstruktion	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,73 [0,34; 1,53]	0,401	n.s.
Cholangitis	31 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,74; 2,14]	0,402	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103 (19,5)	Nicht erreicht [124,9; -]	96 (18,0)	Nicht erreicht [109,1; -]	1,04 [0,79; 1,38]	0,759	0,997
Gallengangsentzündung	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,46; 1,74]	0,740	n.s.
Leberabszess	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,11; 1,07]	0,065	n.s.
Sepsis	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,37; 1,61]	0,495	n.s.
Harnwegsinfektion	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,60; 4,54]	0,332	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,68 [0,27; 1,69]	0,404	0,692
Untersuchungen	35 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,94; 2,78]	0,081	0,454
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	10,83 [1,40; 83,89]	0,023	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,85; 3,93]	0,123	n.s.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,43; 1,71]	0,655	0,983

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Nervensystems	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,32; 1,25]	0,189	0,454
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,22; 1,22]	0,133	0,454
Akute Nierenschädigung	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,39 [0,12; 1,26]	0,115	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	24 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,57; 1,75]	0,997	0,997
Lungenembolie	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,54; 3,35]	0,520	n.s.

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population
d: 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
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)
g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
h: 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 (i.e., '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
dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert $\geq 0,05$); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Herzerkrankungen (Abbildung 51) zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 2,63 [1,11; 6,27]; p = 0,028; p_{adj} = 0,342).



Study: KEYNOTE 966 (Database Cutoff Date: 15DEC2022)
 Serious Adverse Event - System Organ Class: Cardiac disorders

Abbildung 51: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC Herzerkrankungen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,88; 2,34]; $p = 0,153$; $p_{\text{adj}} = 0,454$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Fieber (HR [95 %-KI]: 2,48 [1,27; 4,84]; $p = 0,008$) (Abbildung 52)

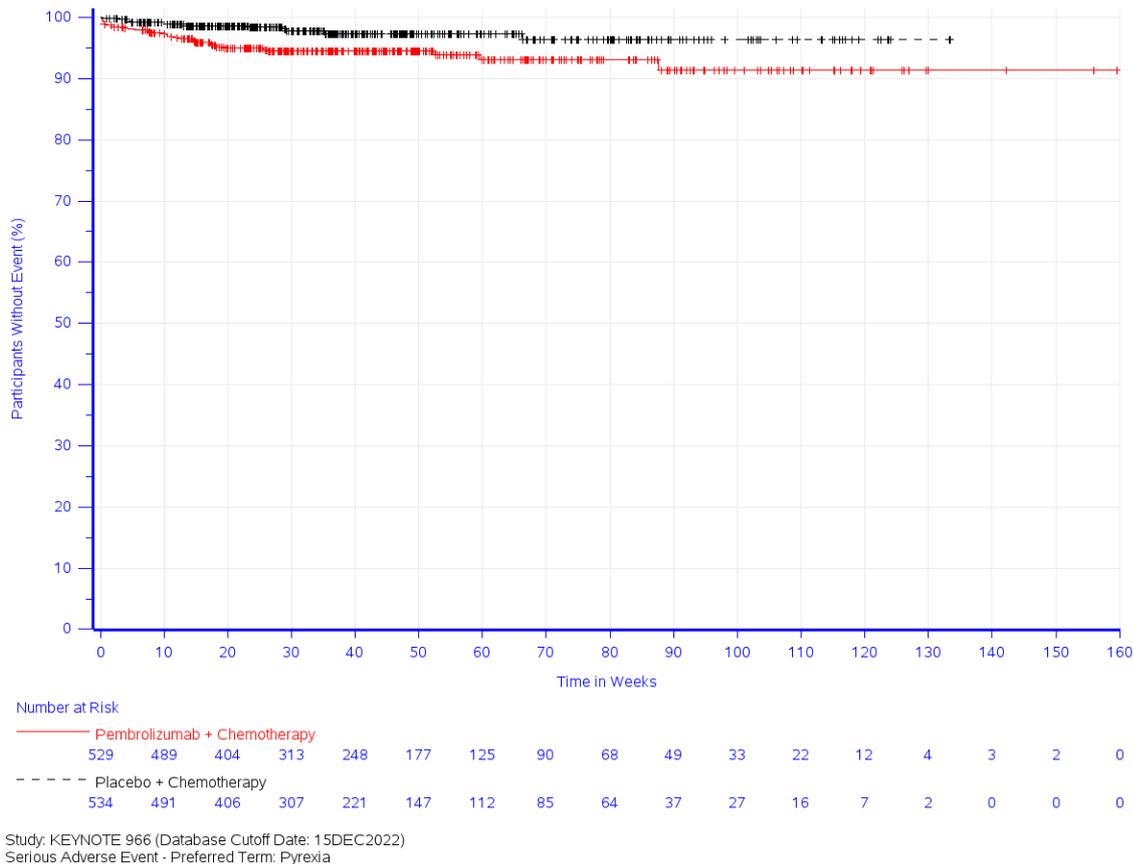


Abbildung 52: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Fieber für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Untersuchungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,62 [0,94; 2,78]; $p = 0,081$; $p_{\text{adj}} = 0,454$). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]: 10,83 [1,40; 83,89]; $p = 0,023$) (Abbildung 53)

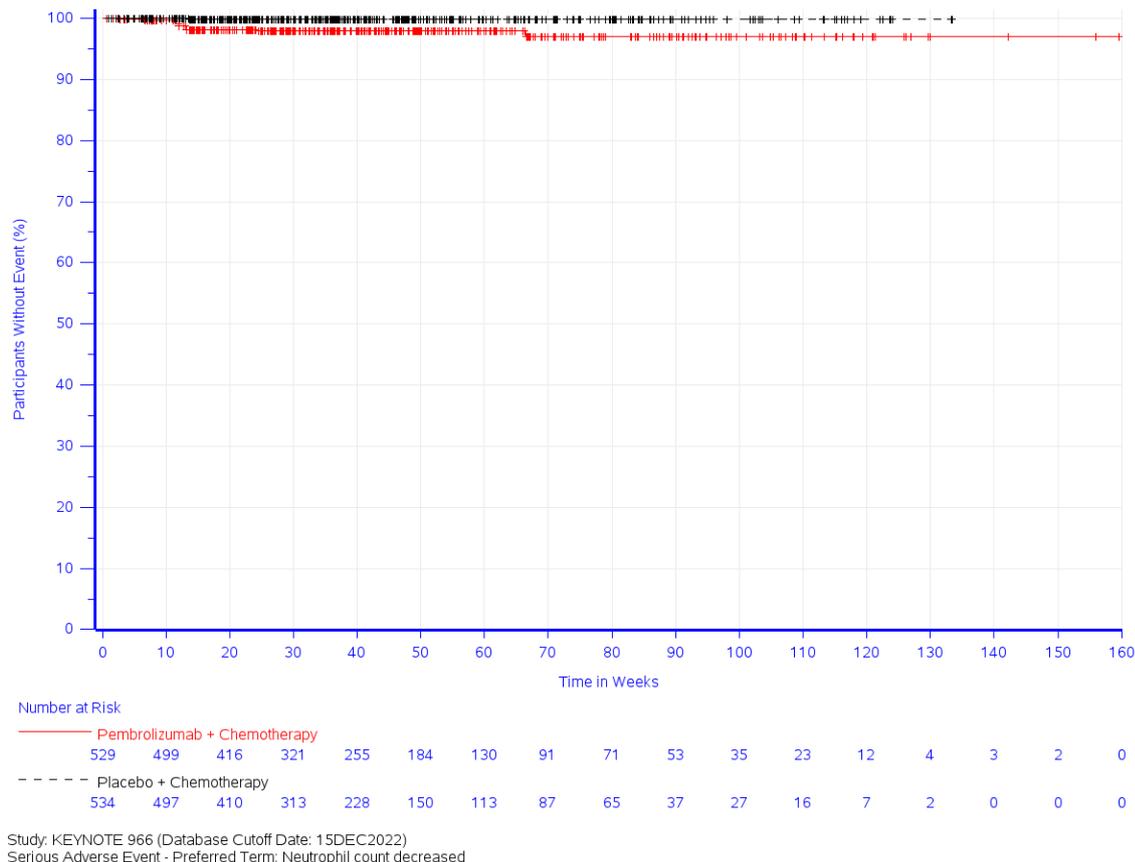


Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^{f,g}	Adjustierter p-Wert ^h
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	167 (31,6)	Nicht erreicht [79,6; -]	166 (31,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,78; 1,19]	0,734	0,995
Anaemie	152 (28,7)	Nicht erreicht [88,3; -]	154 (28,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,75; 1,18]	0,601	n.s.
Leukopenie	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,73; 5,22]	0,179	n.s.
Herzerkrankungen	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,24 [0,98; 5,13]	0,056	0,587
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (17,0)	Nicht erreicht [-; -]	86 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,02 [0,76; 1,37]	0,916	0,995
Abdominalschmerz	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,51 [0,24; 1,09]	0,082	n.s.
Aszites	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,40; 1,58]	0,516	n.s.
Diarrhoe	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,42; 2,24]	0,947	n.s.
Übelkeit	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,94 [0,42; 2,10]	0,882	n.s.
Erbrechen	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [0,78; 4,78]	0,156	n.s.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	52 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	57 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,62; 1,31]	0,581	0,995
Asthenie	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,55 [0,26; 1,16]	0,117	n.s.
Erschöpfung	26 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,66; 2,05]	0,602	n.s.
Fieber	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,29 [0,81; 6,51]	0,119	n.s.
Leber- und Gallenerkrankungen	67 (12,7)	Nicht erreicht [118,1; -]	64 (12,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,70; 1,40]	0,955	0,995
Biliaere Obstruktion	14 (2,6)	Nicht erreicht	17 (3,2)	Nicht erreicht	0,79 [0,39; 1,60]	0,515	n.s.

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
		[-; -]		[-; -]			
Cholangitis	29 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	23 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,70; 2,09]	0,497	n.s.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103 (19,5)	124,9 [124,9; -]	103 (19,3)	Nicht erreicht [99,6; -]	0,96 [0,73; 1,26]	0,764	0,995
Gallengangsentzündung	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,51; 1,92]	0,973	n.s.
Leberabszess	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,95]	0,040	n.s.
Pneumonie	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,34; 2,09]	0,722	n.s.
Sepsis	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,32; 1,31]	0,225	n.s.
Harnwegsinfektion	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,54; 3,74]	0,473	n.s.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,38; 2,20]	0,842	0,995
Untersuchungen	317 (59,9)	16,1 [14,4; 19,0]	322 (60,3)	14,7 [13,0; 18,1]	0,92 [0,79; 1,08]	0,307	0,995
Alaninaminotransferase erhöht	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,82 [0,38; 1,77]	0,610	n.s.
Aspartataminotransferase erhöht	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	21 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,72 [0,38; 1,39]	0,329	n.s.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,21; 1,32]	0,171	n.s.
Bilirubin im Blut erhöht	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	22 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,38; 1,35]	0,299	n.s.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,31; 1,45]	0,312	n.s.
Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,56 [0,20; 1,56]	0,270	n.s.
Neutrophilenzahl erniedrigt	257 (48,6)	21,0 [19,0; 28,0]	253 (47,4)	23,1 [18,9; 28,1]	0,96 [0,81; 1,14]	0,641	n.s.
Thrombozytenzahl vermindert	94 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	107 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,84 [0,63; 1,11]	0,210	n.s.
Leukozytenzahl erniedrigt	61	Nicht	47	Nicht	1,29	0,190	n.s.

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
	(11,5)	erreicht [-; -]	(8,8)	erreicht [-; -]	[0,88; 1,89]		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	62 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	67 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,63; 1,26]	0,511	0,995
Appetit vermindert	7 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,18; 1,08]	0,074	n.s.
Hypokalaemie	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,29; 1,44]	0,284	n.s.
Hyponatraemie	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,04 [0,49; 2,22]	0,913	n.s.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,05 [0,43; 2,60]	0,909	0,995
Erkrankungen des Nervensystems	21 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	26 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,76 [0,43; 1,35]	0,355	0,995
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	20 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,25; 1,08]	0,078	0,587
Akute Nierenschädigung	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	12 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,41 [0,14; 1,15]	0,090	n.s.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,97 [0,58; 1,62]	0,894	0,995
Lungenembolie	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,60; 2,45]	0,601	n.s.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,26 [0,79; 6,42]	0,126	0,631
Gefäßerkrankungen	27 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	25 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,58; 1,73]	0,995	0,995
Hypertonie	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,45; 1,80]	0,765	n.s.

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022

b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin

c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population

d: 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

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)

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

h: 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 (i.e., '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-

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^c =529)		Placebo + Chemotherapie ^b (N ^c =534)		Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) ^d	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^f [95 %-KI]	p-Wert ^g	Adjustierter p-Wert ^h
Wertes geben und kann somit den Einfluss des multiplen Testens kontrollieren CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dFDR: Double False Discovery Rate; FDR: False Discovery Rate; KI: Konfidenzintervall; n.s.: nicht signifikant (adjustierter p-Wert ≥ 0,05); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,73; 1,26]; p = 0,764; p_{adj} = 0,995). Innerhalb der SOC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich folgender PT (Tabelle 4-44):

- Leberabszess (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,95]; p = 0,040) (Abbildung 54)

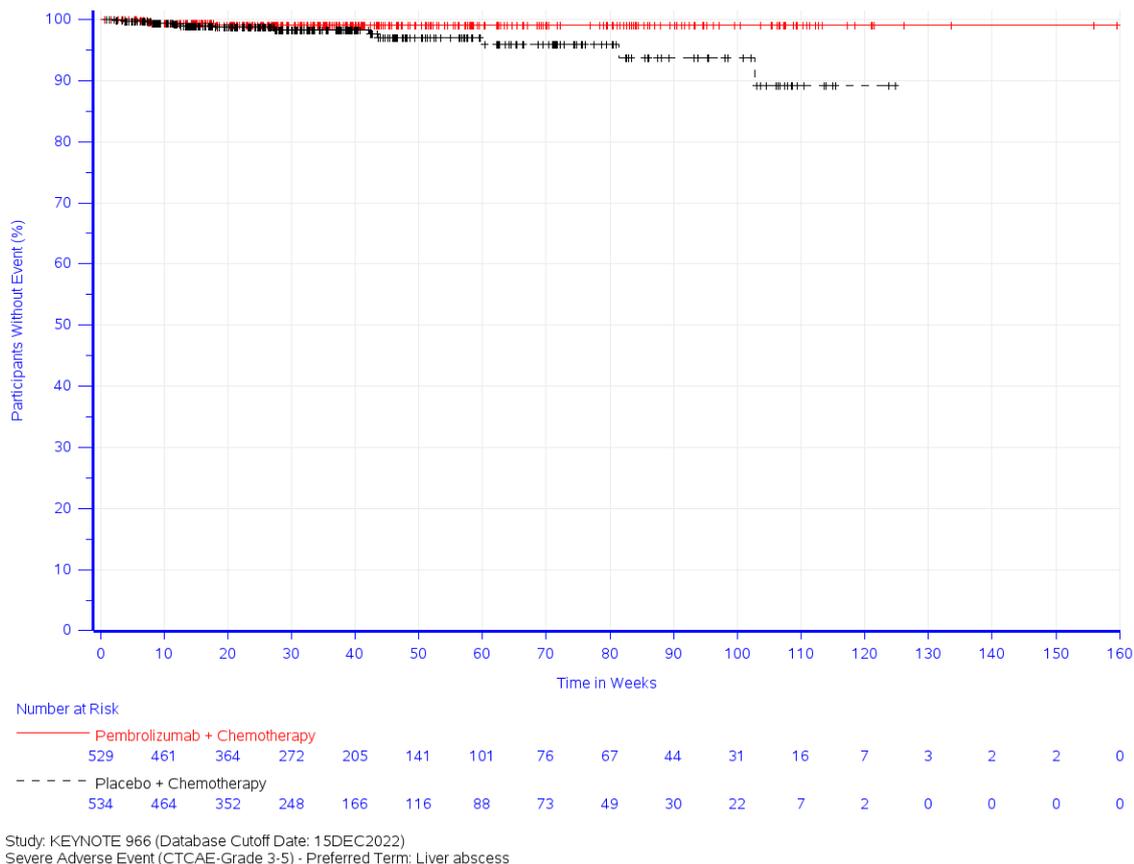


Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den PT Leberabszess für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) der Studie KEYNOTE 966

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 529)	Placebo + Chemotherapie ^b (N ^d = 534)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Patient:innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	137 (25,9)	122 (22,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (2,6)	12 (2,2)
Anaemie	5 (0,9)	6 (1,1)
Febrile Neutropenie	1 (0,2)	3 (0,6)
Thrombotische Mikroangiopathie	3 (0,6)	1 (0,2)
Leukopenie	2 (0,4)	0 (0,0)
Myelosuppression	1 (0,2)	1 (0,2)
Haemolyse	0 (0,0)	1 (0,2)
Immunthrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Panzytopenie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzkrankungen	3 (0,6)	3 (0,6)
Myokarditis	1 (0,2)	1 (0,2)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,2)
Herzstillstand	1 (0,2)	0 (0,0)
Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0,0)
Rechtsherzhypertrophie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (0,6)	3 (0,6)
Hypakusis	1 (0,2)	1 (0,2)
Ototoxizität	1 (0,2)	0 (0,0)
Hoersturz	0 (0,0)	1 (0,2)
Tinnitus	1 (0,2)	0 (0,0)
Vertigo	0 (0,0)	1 (0,2)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	1 (0,2)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Skleritis	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,6)	9 (1,7)
Aszites	2 (0,4)	2 (0,4)
Kolitis	1 (0,2)	1 (0,2)
Enterokolitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (0,4)	0 (0,0)
Oesophagusvarizen mit Blutung	1 (0,2)	1 (0,2)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0,0)	2 (0,4)
Erbrechen	2 (0,4)	0 (0,0)
Autoimmune Kolitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	1 (0,2)
Gastrointestinalblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Haemoperitoneum	0 (0,0)	1 (0,2)
Ileus	1 (0,2)	0 (0,0)
Darmperforation	1 (0,2)	0 (0,0)
Oesophagitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (2,1)	12 (2,2)
Erschöpfung	6 (1,1)	3 (0,6)
Todesfall	3 (0,6)	3 (0,6)
Asthenie	1 (0,2)	4 (0,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0 (0,0)	1 (0,2)
Generalisiertes Oedem	1 (0,2)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,2)	0 (0,0)
Oedem peripher	0 (0,0)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (1,7)	10 (1,9)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,6)	4 (0,7)
Cholangitis	2 (0,4)	3 (0,6)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 529)	Placebo + Chemotherapie ^b (N ^d = 534)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
autoimmune Hepatitis	2 (0,4)	0 (0,0)
Gallenblasendilatation	1 (0,2)	0 (0,0)
Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Hepatische Ischaemie	1 (0,2)	0 (0,0)
Hyperbilirubinaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Gelbsucht cholestatisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,4)	0 (0,0)
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,2)	0 (0,0)
Allergische Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (0,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,0)	24 (4,5)
Sepsis	2 (0,4)	6 (1,1)
Gallengangsentzündung	4 (0,8)	0 (0,0)
Pneumonie	3 (0,6)	1 (0,2)
Harnwegsinfektion	3 (0,6)	0 (0,0)
COVID-19	0 (0,0)	2 (0,4)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	2 (0,4)
Cholangitis infektiös	0 (0,0)	2 (0,4)
Leberabszess	0 (0,0)	2 (0,4)
Septischer Schock	1 (0,2)	1 (0,2)
Abdominalabszess	1 (0,2)	0 (0,0)
Abdominale Infektion	1 (0,2)	0 (0,0)
Biliaersepsis	0 (0,0)	1 (0,2)
Enzephalitis	1 (0,2)	0 (0,0)
Pilzsepsis	1 (0,2)	0 (0,0)
Leberinfektion	0 (0,0)	1 (0,2)
Diszitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungenabszess	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumokokkensepsis	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumonie durch Acinetobacter	0 (0,0)	1 (0,2)
Aspirationspneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Pneumonie durch Bakterien	0 (0,0)	1 (0,2)
Pneumonie durch Haemophilus	1 (0,2)	0 (0,0)
Virale Pneumonie	1 (0,2)	0 (0,0)
Spontane bakterielle Peritonitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,4)	0 (0,0)
Kraniozerebrale Verletzung	1 (0,2)	0 (0,0)
Postoperative Adhäsion	1 (0,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	46 (8,7)	31 (5,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	19 (3,6)	16 (3,0)
Thrombozytenzahl vermindert	19 (3,6)	4 (0,7)
Kreatinin im Blut erhöht	8 (1,5)	8 (1,5)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (0,6)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,2)
Gewicht erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (0,4)
Appetit vermindert	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypalbuminaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (0,6)	0 (0,0)
Blasenkrebs	1 (0,2)	0 (0,0)
Progression einer bösartigen Neubildung	1 (0,2)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,4)	8 (1,5)
Periphere Neuropathie	1 (0,2)	2 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0,0)	3 (0,6)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	2 (0,4)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b (N ^d = 529)	Placebo + Chemotherapie ^b (N ^d = 534)
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)^c		
Veraenderter Bewusstseinszustand	1 (0,2)	0 (0,0)
Hirminfarkt	0 (0,0)	1 (0,2)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	1 (0,2)
Delirium	0 (0,0)	1 (0,2)
Depressive Verstimmung	1 (0,2)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (1,3)	9 (1,7)
Akute Nierenschädigung	3 (0,6)	5 (0,9)
Nierenversagen	0 (0,0)	3 (0,6)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	2 (0,4)	0 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,2)	0 (0,0)
Nephritis	1 (0,2)	0 (0,0)
Oligurie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (2,3)	11 (2,1)
Pneumonitis	7 (1,3)	2 (0,4)
Lungenembolie	3 (0,6)	3 (0,6)
Dyspnoe	0 (0,0)	2 (0,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,2)	1 (0,2)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypoxie	1 (0,2)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (0,2)
Respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Gefäßkrankungen	2 (0,4)	0 (0,0)
Aortenaneurysma	1 (0,2)	0 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0,0)
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022		
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin		
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 966 brachen im Interventionsarm 25,9 % und im Kontrollarm 22,8 % der Patient:innen die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ab. Die häufigsten SOC, auf deren Basis die Unterschiede zwischen den Studienarmen beruhen, waren Untersuchungen (8,7 % vs. 5,8 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (4,0 % vs. 4,5 %) (Tabelle 4-47).

Fazit zu den Nebenwirkungen

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 966 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.

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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT liegt dem Anhang 4-G bei. In der Studie wurde für die Auswertung der AEOSI die Version 23.1 der Liste verwendet, welche auf der MedDRA Version 25.1 basiert.</p> <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; 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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
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: Adverse Events of Special Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts 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 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende AEOSI	529	31 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	534	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,93; 2,96]	0,090
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	529	38 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	534	21 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [1,00; 2,92]	0,048

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated 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)
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende AEOSI

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,65 [0,93; 2,96]; $p = 0,090$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen jeweils nicht erreicht (Tabelle 4-50; Abbildung 55).

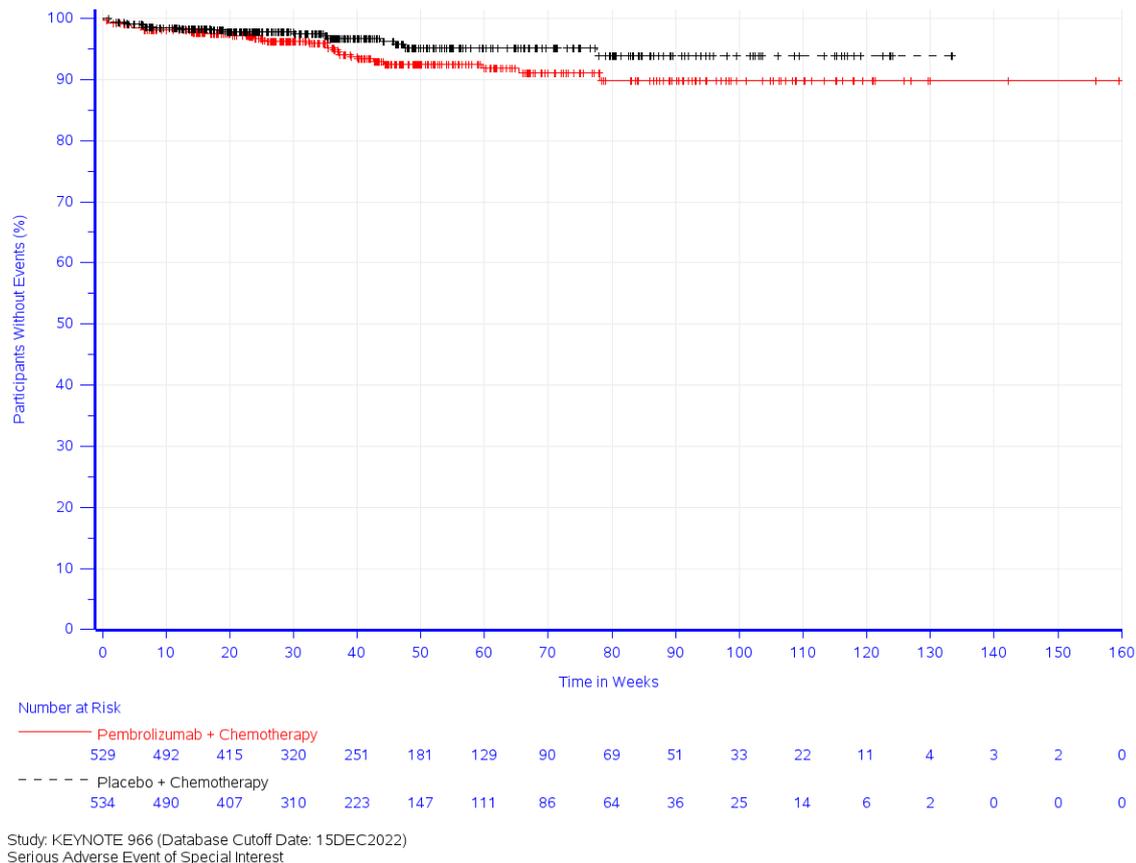


Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI der Studie KEYNOTE 966

Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 1,71 [1,00; 2,92]; $p = 0,048$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen jeweils nicht erreicht (Tabelle 4-50; Abbildung 56).

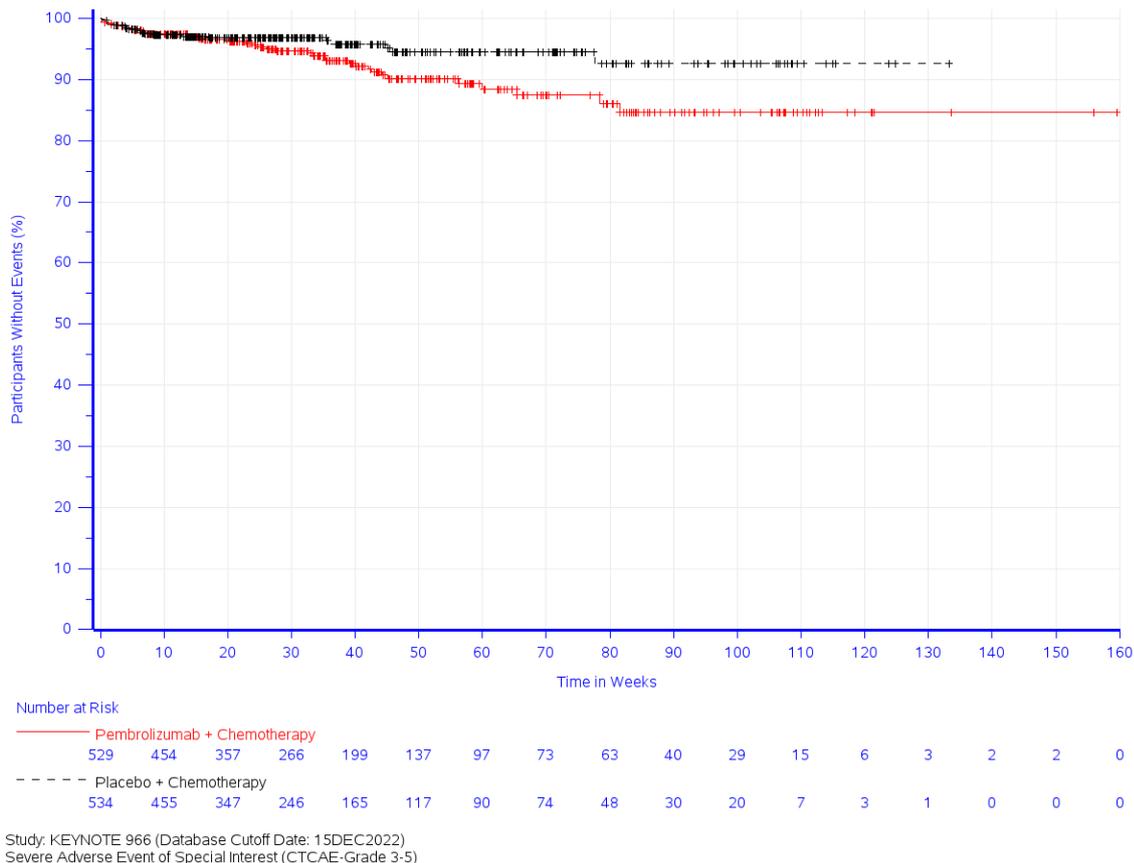


Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 966

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4.4 Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) - RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 966	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende HECI • Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5) <p><u>Schwerwiegende HECI</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden HECI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden HECI.</p> <p><u>Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren HECI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren HECI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 5.0).</p> <p>Patient:innen ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Als HECI sind die folgenden Ereignisse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$ für Patient:innen mit einem ALT $< 2 \times \text{ULN}$ zu Studienbeginn - ALT $> 3 \times \text{Baseline-ALT-Wert}$ für Patient:innen mit einem ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$ zu Studienbeginn - ALT $> 500 \text{ U/L}$ unabhängig vom ALT-Wert zu Studienbeginn - Gesamtbilirubin $> 3,0 \text{ mg/dL}$ - oder unabhängig von Laborwerten der Nachweis einer hepatischen Dekompensation: <ul style="list-style-type: none"> • neu auftretender, klinisch nachweisbarer Aszites, der eine klinische Intervention für mehr als 3 Tage erfordert • Hepatische Enzephalopathie <p>Für die Auswertungen wird der finale Datenschnitt (15.12.2022) verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ werden ausgeschlossen.</p> <p>HECI: Hepatic Events of Clinical Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ALT: Alanin-Aminotransferase; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Normwert)</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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ^a	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 966						
Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI)						
Schwerwiegende HECI	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere HECI (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. HECI: Hepatic Events of Clinical Interest; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-To-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 966 als niedrig eingestuft.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts 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 Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) ist somit als niedrig anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) 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 Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}
Schwerwiegende HECI	529	36 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	534	39 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,55; 1,37]	0,550
Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5)	529	48 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	534	52 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,58; 1,27]	0,435

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated 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)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HECI: hepatisches Ereignis von klinischem Interesse; KI: Konfidenzintervall

Schwerwiegende HECI

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden HECI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,55; 1,37]; $p = 0,550$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen jeweils nicht erreicht (Tabelle 4-50; Abbildung 57).

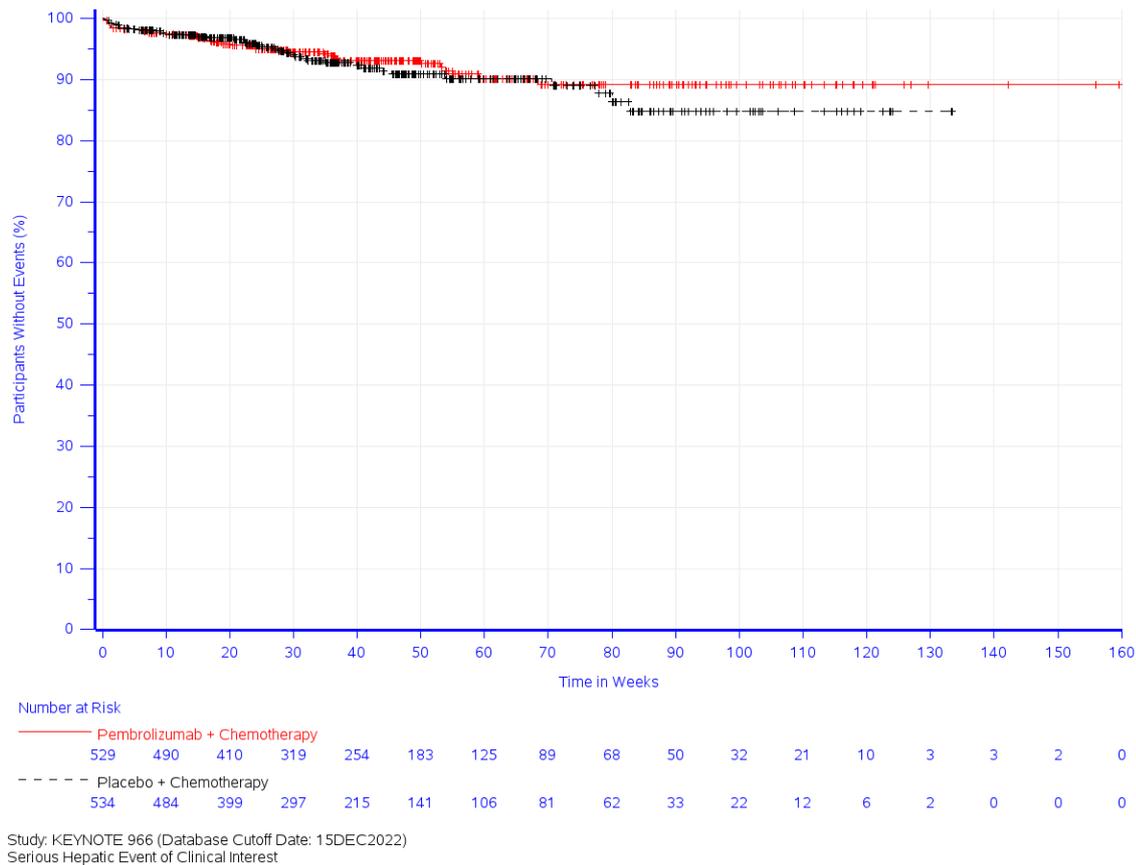


Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende HECI der Studie KEYNOTE 966

Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5)

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren HECI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,58; 1,27]; $p = 0,435$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen jeweils nicht erreicht (Tabelle 4-50; Abbildung 58).

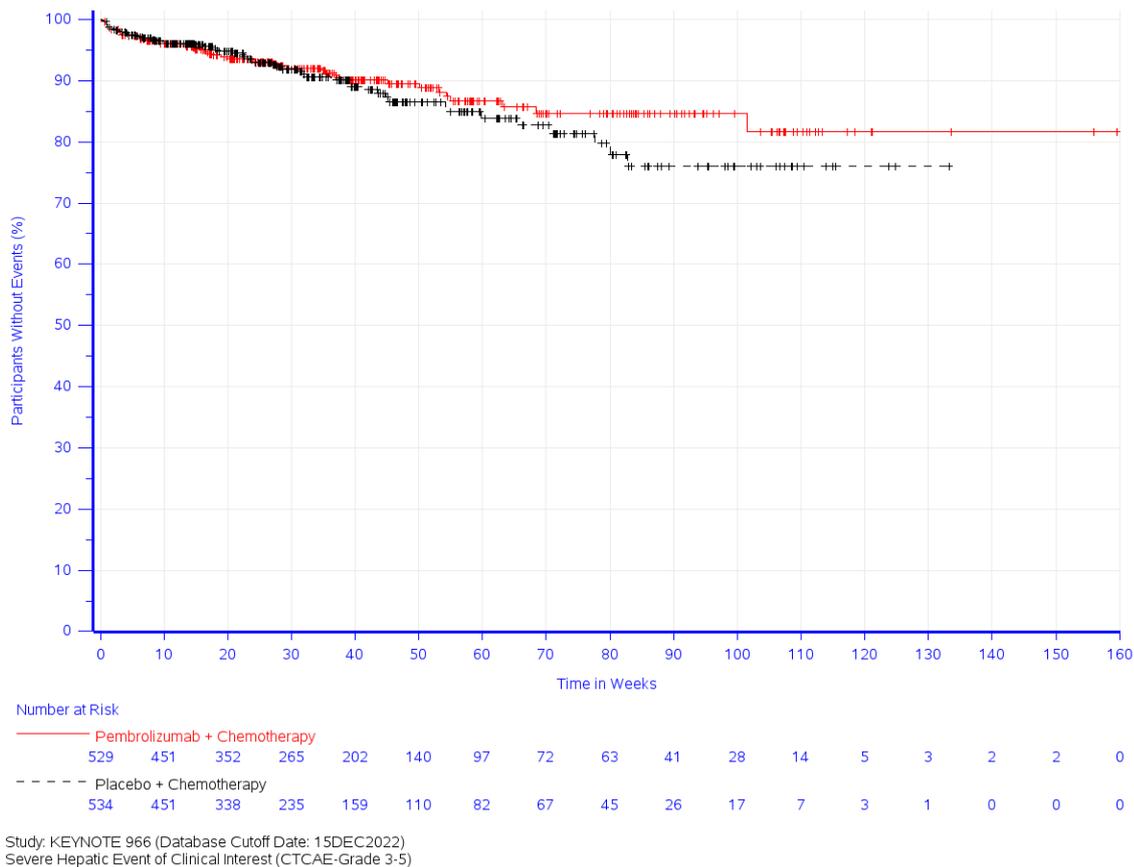


Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 966

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)	Gallengangsent/ Gallengangsdrainage (ja vs. nein)	Antibiotika innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn (ja vs. nein)	Vorangegangene Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (nie vs. ehemals vs. aktiv)	PD-L1 Expression (CPS≥1 vs. <1 vs. nicht determinierbar)
KEYNOTE 966											
Mortalität											
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität											
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	○	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand	○	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Ergänzende Morbiditätsendpunkte ^a	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	○	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Nebenwirkungen											
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ^b	○	○	○	○	○	○	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ^c	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	○ ^d	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Immunvermittelte	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)	Gallengangsent/ Gallengangsdrainage (ja vs. nein)	Antibiotika innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn (ja vs. nein)	Vorangegangene Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (nie vs. ehemals vs. aktiv)	PD-L1 Expression (CPS≥1 vs. <1 vs. nicht determinierbar)
KEYNOTE 966											
unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ^e											
Hepatische unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse (HECI) ^f	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.c.: not calculated (nicht berechnet)</p> <p>a: Ergänzende Morbiditätseindpunkte: Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>b: Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten: Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT): Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) und Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT). Auf eine Darstellung von Subgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) wird verzichtet</p> <p>d: 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):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeweilige SOC / PT überschreitet Inzidenzgrenzen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) UND - Signifikanter Unterschied der jeweiligen SOC / PT bei Betrachtung der Zielpopulation <p>e: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>f: Hepatische Ereignisse von klinischem Interesse (HECI): Schwerwiegende HECI und Schwere HECI (CTCAE-Grad 3-5). Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt, auf Subgruppenanalysen wird verzichtet</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; HECI: Hepatic Events of Clinical Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Queries</p>											

Für die Studie KEYNOTE 966 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht über das Vorgehen zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale ist Tabelle 4-6 zu entnehmen. Die Matrix der Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-54 dargestellt.

Die Prüfung 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 284 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-55). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 14 falsch-positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 12 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen allein aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 76,3 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen $< 0,1\%$.

Tabelle 4-55: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen	284
Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests ($\alpha=0,05$)	12
Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei $\alpha=0,05$	14
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 12 falsch-positiven Interaktionstests^b	76,3 %
Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch-positiven Interaktionstest^a	$< 0,1\%$
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 (siehe dazu 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 4-56 bis Tabelle 4-64 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 4-56 bis Tabelle 4-64) zeigen in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 966 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 12 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre):
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen ($p = 0,030$)
- Subgruppe ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1):
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe ($p = 0,013$)
- Subgruppe Region (Asien vs. Nicht-Asien):
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung ($p = 0,047$)
 - PT Schwindelgefühl für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,026$)
 - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,008$)
- Subgruppe Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend):
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Erschöpfung ($p = 0,026$)
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) ($p = 0,033$)
 - PT Rückenschmerzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,016$)
- Subgruppe Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch):
 - EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe ($p = 0,006$)
 - EQ-5D VAS ($p = 0,033$)
 - SOC Endokrine Erkrankungen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,012$)
 - PT Hypothyreose für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ($p = 0,011$)

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4-56: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 1)

KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b				
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)
Mortalität					
Gesamtüberleben	0,891	0,463	0,737	0,484	0,522

Tabelle 4-57: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teil 2)

KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)	Gallengangsstent und/oder Gallengangsdrainage (ja vs. nein)	Antibiotika innerhalb von 1 Monat vor Studienbeginn (ja vs. nein)	Vorangegangene Chemotherapie, (ja vs. nein)	Raucherstatus (nie vs. ehemalig vs. aktiv)	PD-L1 Expression (CPS \geq 1 vs. CPS $<$ 1 vs. Nicht determinierbar)
Mortalität						
Gesamtüberleben	0,198	0,501	0,617	0,442	0,833	0,937

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)

CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death–Ligand 1

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

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-58: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod						
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,971	0,484	0,402	0,742	0,505	0,279
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022						
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						

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

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Tabelle 4-59: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht- Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (10 Punkte)						
Übelkeit und Erbrechen	0,108	0,816	0,482	0,944	0,559	0,863
Schmerzen	0,904	0,030^c	0,110	0,989	0,429	0,485
Dyspnoe	0,441	0,290	0,013^c	0,259	0,404	0,006^c
Schlaflosigkeit	0,132	0,775	0,366	0,312	0,700	0,753
Appetitverlust	0,155	0,287	0,073	0,330	0,354	0,703
Verstopfung	0,156	0,767	0,770	0,047^c	0,611	0,325
Diarrhö	0,441	0,112	0,659	0,655	0,492	0,326
Erschöpfung	0,059	0,862	0,768	0,334	0,026^c	0,931
EORTC QLQ-BIL21 Symptomskalen (10 Punkte)						
Essen	0,271	0,227	0,913	0,827	0,710	0,802
Ikterus	0,305	0,456	0,285	0,620	0,349	0,722
Fatigue	0,389	0,899	0,537	0,312	0,696	0,713
Schmerzen	0,681	0,985	0,696	0,475	0,256	0,918
Angst	0,937	0,326	0,205	0,698	0,944	0,679
Nebenwirkungen der Behandlung	0,338	0,987	0,095	0,776	0,343	0,599
Drainagebeutel/ -schläuche	0,851	0,915	0,866	0,086	0,295	0,677
Sorge um Gewichtsverlust	0,977	0,619	0,620	0,401	0,304	0,138

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

KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht- Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
EQ-5D (15 Punkte)						
EQ-5D VAS	0,827	0,166	0,809	0,384	0,985	0,033^c
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022 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; EORTC QLQ-BIL21: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom 21 Fragen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-60: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht- Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus						
Globaler Gesundheitsstatus	0,815	0,503	0,077	0,749	0,096	0,684
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen						
Körperliche Funktion	0,931	0,201	0,979	0,515	0,353	0,675
Rollenfunktion	0,654	0,940	0,684	0,134	0,505	0,808
Emotionale Funktion	0,357	0,668	0,264	0,417	0,391	0,269
Kognitive Funktion	0,152	0,338	0,225	0,187	0,146	0,762
Soziale Funktion	0,328	0,527	0,234	0,805	0,531	0,218
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022						
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; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; QoL: Quality of Life						

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

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Tabelle 4-61: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Studie: KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten						
Unerwünschte Ereignisse	0,464	0,189	0,843	0,085	0,241	0,956
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,630	0,540	0,703	0,692	0,422	0,578
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,444	0,357	0,639	0,949	0,033^c	0,749
Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse	0,223	0,191	0,508	0,463	0,380	0,543
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022						
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						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group						

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

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Tabelle 4-62: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^c						
Endokrine Erkrankungen	0,872	0,777	0,435	0,688	0,052	0,012^d
Hypothyreose	0,703	0,746	0,142	0,564	0,364	0,011^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,532	0,375	0,178	0,240	0,307	0,950
Abdominalschmerz	0,618	0,306	0,958	0,563	0,057	0,472
Schmerzen Oberbauch	0,168	0,778	0,773	0,955	0,772	0,101
Dyspepsie	0,205	0,903	0,646	0,594	0,444	0,732
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Fieber	0,864	0,087	0,274	0,405	0,820	0,610
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Leberabszess	n.c.	n.c.	0,741	n.c.	0,145	n.c.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Kontusion	n.c.	0,235	n.c.	n.c.	0,998	n.c.
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Alaninaminotransferase erhöht	0,172	0,937	0,174	0,904	0,870	0,717
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Hypochlorämie	n.c.	n.c.	n.c.	0,388	0,413	n.c.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Rückenschmerzen	0,118	0,621	0,704	0,959	0,016^d	0,588
Erkrankungen des Nervensystems	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Schwindelgefühl	0,304	0,775	0,628	0,026^d	0,860	0,877
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Pneumonitis	0,936	0,302	0,282	0,297	0,160	0,770
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,721	0,483	0,292	0,008^d	0,798	0,680
Juckreiz	0,102	0,840	0,643	0,540	0,756	0,932

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

Studie: KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
Ausschlag	0,117	0,057	0,409	0,190	0,111	0,484
<p>a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022</p> <p>b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>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</p> <p>d: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>						

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4-63: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^c						
Herzerkrankungen	0,932	0,502	0,997	0,822	0,419	0,613
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Fieber	0,284	0,261	0,152	0,597	0,220	0,835
Untersuchungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Neutrophilenzahl erniedrigt	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	0,515	n.c.
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test) 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 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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); 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 4-64: Überblick der Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 966 für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)

Studie: KEYNOTE 966 ^a	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe ^b					
	Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG Leistungsstatus (0 vs. 1)	Region (Asien vs. Nicht-Asien)	Lokal fortgeschritten versus metastasierend (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend)	Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)^c						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
Leberabszess	n.c.	n.c.	0,929	n.c.	0,168	n.c.

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
 b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)
 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
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 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); 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 95 %-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**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich kein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$).

Morbidität**Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergab sich kein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$).

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung**

Tabelle 4-65: 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 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
	EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}		
lokal fortgeschritten versus metastasierend									
Lokal fortgeschritten	52	45 (86,5)	0,8 [0,7; 1,4]	64	51 (79,7)	1,6 [1,4; 2,3]	1,55 [1,04; 2,33]	0,033	0,026
Metastasierend	437	319 (73,0)	1,5 [1,4; 2,1]	432	320 (74,1)	1,4 [1,4; 2,1]	0,95 [0,82; 1,11]	0,537	

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
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)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppen nach Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,026$ ergibt sich in der Subgruppe mit lokal fortgeschrittenem Tumor ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,04; 2,33]; $p = 0,033$) zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. In der Subgruppe mit metastasierendem Tumor zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,82; 1,11]; $p = 0,537$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4-66: 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 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-C30 Schmerzen (10 Punkte)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Alter									
< 65	243	134 (55,1)	5,3 [3,9; 6,2]	275	171 (62,2)	3,5 [2,8; 4,2]	0,76 [0,61; 0,96]	0,019	0,030
≥ 65	246	151 (61,4)	3,5 [2,3; 4,7]	221	133 (60,2)	4,4 [3,0; 5,6]	1,10 [0,87; 1,39]	0,433	

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
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)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppen nach Alter beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,030$ ergibt sich in der Subgruppe < 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,61; 0,96]; $p = 0,019$) zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. In der Subgruppe ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,87; 1,39]; $p = 0,4333$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnoe

Tabelle 4-67: 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 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (10 Punkte)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	242	126 (52,1)	4,9 [3,8; 8,9]	211	136 (64,5)	3,3 [2,4; 5,4]	0,75 [0,59; 0,95]	0,019	0,013
1	247	138 (55,9)	4,6 [3,3; 6,2]	285	137 (48,1)	6,2 [4,0; 8,5]	1,15 [0,91; 1,46]	0,249	
Entstehungsort									
Extrahepatisch	91	52 (57,1)	4,2 [2,8; 5,7]	101	58 (57,4)	4,8 [2,9; 7,3]	1,02 [0,70; 1,49]	0,920	0,006
Gallenblase	106	60 (56,6)	3,3 [1,9; 5,7]	110	52 (47,3)	6,2 [4,1; 9,2]	1,54 [1,06; 2,24]	0,023	
Intrahepatisch	292	152 (52,1)	5,6 [4,4; 9,2]	285	163 (57,2)	3,8 [2,8; 5,7]	0,78 [0,63; 0,97]	0,029	

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
f: Zweistufiger 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)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 lassen sich potenzielle Effektmodifikationen für die Subgruppen nach ECOG-Leistungsstatus und Entstehungsort beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,013$ ergibt sich in der Subgruppe mit ECOG = 0 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,59; 0,95]; $p = 0,019$) zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. In der Subgruppe mit ECOG = 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,91; 1,46]; $p = 0,249$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,006$ ergibt sich in der Subgruppe Gallenblase ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,06; 2,24]; $p = 0,023$) zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin; in der Subgruppe Intrahepatisch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,63; 0,97]; $p = 0,029$) zugunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. In der Subgruppe Extrahepatisch zeigt sich

hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,70; 1,49]; $p = 0,920$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
EORTC QLQ-C30 Verstopfung (10 Punkte)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Region									
Asien	230	125 (54,3)	3,5 [2,1; 5,0]	237	142 (59,9)	2,3 [1,5; 3,4]	0,86 [0,68; 1,09]	0,219	0,047
Nicht-Asien	259	148 (57,1)	3,0 [2,3; 4,4]	259	134 (51,7)	4,8 [2,8; 7,3]	1,20 [0,95; 1,52]	0,120	

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
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)
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

Für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppen nach Region beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,047$ ergibt sich in beiden Subgruppen Asien und Nicht-Asien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,68; 1,09]; $p = 0,219$ bzw. 1,20 [0,95; 1,52]; $p = 0,120$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

*EQ-5D VAS*Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
EQ-5D VAS (15 Punkte)	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Entstehungsort									
Extrahepatisch	92	49 (53,3)	4,6 [2,8; 10,4]	102	41 (40,2)	18,0 [5,6; -]	1,58 [1,04; 2,40]	0,031	0,033
Gallenblase	106	41 (38,7)	8,5 [3,5; -]	111	60 (54,1)	6,2 [4,2; 8,7]	0,77 [0,52; 1,15]	0,209	
Intrahepatisch	293	141 (48,1)	6,5 [4,4; 11,5]	287	133 (46,3)	8,3 [6,4; 9,9]	1,05 [0,83; 1,34]	0,667	

a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin
c: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population, Patient:innen mit Werten zu Baseline
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate
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)
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Für die EQ-5D VAS lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppen nach Entstehungsort beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich in der Subgruppe Extrahepatisch ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,04; 2,40]; $p = 0,031$) zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. In den beiden Subgruppen Gallenblase und Intrahepatisch zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,52; 1,15]; $p = 0,209$ bzw. 1,05 [0,83; 1,34]; $p = 0,667$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesamtüberleben

Für die Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) ergaben sich keine positiven Interaktionstests ($p < 0,05$).

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten******Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5)***

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
	Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]		Patient:innen mit Ereignis N ^c	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)									
lokal fortgeschritten versus metastasierend									
Lokal fortgeschritten	59	52 (88,1)	7,0 [4,1; 11,6]	66	52 (78,8)	10,8 [7,1; 16,9]	1,44 [0,98; 2,13]	0,064	0,033
Metastasierend	470	399 (84,9)	9,0 [7,0; 10,1]	468	397 (84,8)	7,1 [6,1; 9,1]	0,94 [0,81; 1,07]	0,344	
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022 b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated 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) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall									

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3-5) lässt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Subgruppen nach Krankheitsstatus beobachten.

Bei einem p-Wert im Interaktionstest von $p = 0,033$ ergibt sich in beiden Subgruppen der lokal fortgeschrittenen und der metastasierenden Tumore jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,44 [0,98; 2,13]; $p = 0,064$ bzw. 0,94 [0,81; 1,07]; $p = 0,344$) zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)*

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC^h: Endokrine Erkrankungen									
Entstehungsort									
Extrahepatisch	98	18 (18,4)	Nicht erreicht [79,0; -]	105	2 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	11,53 [2,66; 49,88]	0,001	0,012
Gallenblase	113	12 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	118	5 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,68 [0,94; 7,61]	0,064	
Intrahepatisch	318	37 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	311	22 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,90; 2,60]	0,113	
SOC^h: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes									
Region									
Asien	240	125 (52,1)	27,7 [8,7; 51,4]	243	79 (32,5)	Nicht erreicht [46,7; -]	1,83 [1,38; 2,43]	< 0,001	0,008
Nicht-Asien	289	123 (42,6)	42,3 [34,0; 66,7]	291	111 (38,1)	55,1 [40,7; -]	1,12 [0,87; 1,45]	0,386	
<p>a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022</p> <p>b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin</p> <p>c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>f: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>g: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>h: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse</p>									

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE 966 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^b			Placebo + Chemotherapie ^b			Pembrolizumab + Chemotherapie ^b vs. Placebo + Chemotherapie ^b		p-Wert für Interaktionstest ^g
Unerwünschte Ereignisse	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	N ^c	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^e	p-Wert ^{e,f}	
SOC: Endokrine Erkrankungen - PT^h: Hypothyreose									
Entstehungsort									
Extrahepatisch	98	14 (14,3)	Nicht erreicht [-; -]	105	1 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	17,13 [2,25; 130,60]	0,006	0,011
Gallenblase	113	9 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	118	1 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	10,52 [1,33; 83,10]	0,026	
Intrahepatisch	318	23 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	311	12 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,84; 3,41]	0,137	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen - PT^h: Rückenschmerzen									
lokal fortgeschritten versus metastasierend									
Lokal fortgeschritten	59	8 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	66	3 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,89 [0,77; 10,91]	0,117	0,016
Metastasierend	470	46 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	468	70 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,41; 0,86]	0,006	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT^h: Schwindelgefühl									
Region									
Asien	240	9 (3,8)	131,1 [131,1; -]	243	26 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,15; 0,69]	0,003	0,026
Nicht-Asien	289	23 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	291	24 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,52; 1,64]	0,783	
a: Datenschnitt: 15. Dezember 2022									
b: Chemotherapie: Gemcitabin + Cisplatin									
c: Anzahl der Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population									
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)									
f: Zweistufiger 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)									
h: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p < 0,05$)									
KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse									

- SOC Endokrine Erkrankungen, Subgruppen Entstehungsort (p-Wert im Interaktionstest: $p = 0,012$)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Subgruppen Region (p-Wert im Interaktionstest: $p = 0,008$)
- PT Hypothyreose, Subgruppen Entstehungsort (p-Wert im Interaktionstest: $p = 0,011$)
- PT Rückenschmerzen, Subgruppen Krankheitsstatus (p-Wert im Interaktionstest: $p = 0,016$)
- PT Schwindelgefühl, Subgruppen Region (p-Wert im Interaktionstest: $p = 0,026$)

Fazit zu den Subgruppenanalysen

In einigen wenigen Endpunktkategorien zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen liegen vereinzelt positive Interaktionstests vor, die jedoch bei genauerer Betrachtung nur quantitativer Natur sind. In der Gesamtschau besteht keine unmittelbar erkennbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine Effektmodifikation erklären könnte. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird daher nur von scheinbaren Effektmodifikationen als Folge falsch-positiver Interaktionstests ausgegangen.

Statistisch signifikante Subgruppen-Interaktionstests mehrerer Subgruppen eignen sich nicht für eine medizinische Interpretation und repräsentieren wahrscheinlich die Konsequenzen der Durchführung von Signifikanztests einer Vielzahl an Vergleichen von Behandlungsgruppen. Die geringe Anzahl an Patient:innen in den Subgruppen, die Vielzahl an Testungen und die fehlenden prospektiven Hypothesen zu diesen Subgruppentestungen, sowie eine unklare Plausibilität für die biologische Relevanz, schließen eine klinisch sinnvolle Interpretation der beobachteten Unterschiede aus. Daher sind aus dieser Überprüfung keine neuen Sicherheitssignale hervorgegangen.

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 966

Publikation

Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-65 (64)

Lancet. 2023 Sep 16;402(10406):964. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01904-9. Erratum for: *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865. PMID: 37716770 (65)

Studienbericht

Merck & Co. Inc. Studienbericht KEYNOTE 966: A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (61)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT04003636 - A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants With Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma. *ClinicalTrials.gov*. 2019. [Zugriffsdatum: 20.11.2023].

Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003636> (57)

EU-CTR

2019-000944-82 - A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma. *EU-CTR*. 2019. [Zugriffsdatum: 20.11.2023].

Verfügbar unter:

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000944-82> (58)

ICTRP-Suchportal

NCT04003636 - A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants With Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma. *ICTRP*. 2023. [Zugriffsdatum: 20.11.2023].

Verfügbar unter:

<https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003636> (59)

KEYNOTE 966 China Extension Study

Studienbericht

Merck & Co. Inc. Studienbericht KN 966: A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma - China Extension Study (62)

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT04924062 - A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants With Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 20.11.2023].

Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04924062> (63)

ICTRP-Suchportal

ICTRP NCT04924062 - A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants With Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 20.11.2023].

Verfügbar unter:

<https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924062> (60)

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 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-74: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-77: 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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <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 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 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.

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 Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der zVT wird auf Grundlage der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten und aktiv-kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 966 vorgenommen.

Die KEYNOTE 966 zielt auf die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom. Neben dem Gesamtüberleben als primärem Endpunkt 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 Gemcitabin und Cisplatin.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA und wählt Gemcitabin/Cisplatin für die unter Anwendungsgebiet A betrachtete Patientenpopulation als zVT (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Gemäß der VerfO des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 966 der Evidenzstufe Ib (3). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf alle Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 966 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für den Zusatznutzen von Pembrolizumab ableiten.

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 in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinientherapie gegenüber der zVT bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom 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 von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,72; 0,95]; $p=0,007$). Die Überlebenszeit liegt bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, im Median bei 12,7 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 10,9 Monaten. Die Überlebensrate zu

Monat 12 bzw. zu Monat 24 beträgt 51,6 % bzw. 24,9 % im Interventionsarm und 44,1 % bzw. 18,1 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin kann von einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patient:innen konnte durch eine Behandlung mit Pembrolizumab relevant verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Morbidität

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,75; 0,97]; $p = 0,018$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patient:innen, die mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin behandelt wurden, bei 8,6 Monaten und bei Patient:innen, die Placebo + Gemcitabin/Cisplatin erhalten haben, bei 7,7 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in der Symptomskala Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 1,19 [1,00; 1,40]; $p = 0,047$) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lässt sich beim EORTC QLQ-BIL21 für die Symptomskalen Ikterus (HR [95 %-KI]: 1,22 [1,02; 1,45]; $p = 0,027$), Fatigue (HR [95 %-KI]: 1,18 [1,01; 1,37]; $p = 0,033$) und Nebenwirkungen der Behandlung (HR [95 %-KI]: 1,17 [1,01; 1,37]; $p = 0,039$) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin

feststellen. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BIL21 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der VAS des EQ-5D zeigt sich bei der Auswertung zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) und Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Die beobachteten statistisch signifikanten Effekte sind jeweils sehr gering, zudem spiegeln sich die Ergebnisse nicht in den Daten zu den Nebenwirkungen wider (s. Abschnitte 4.3.1.3.1.4.1 und 4.3.1.3.1.4.2). Daher ist für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als **nicht belegt** anzusehen.

Ergänzende Morbiditätsendpunkte

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt. Das PFS zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,76; 0,99]; $p = 0,035$), zudem ist die mediane Dauer des Ansprechens mit 8,31 Monaten im Interventionsarm verlängert gegenüber 6,83 Monaten im Kontrollarm.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin und Placebo + Gemcitabin/Cisplatin.

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 + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms die Lebensqualität von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin/Cisplatin nicht schlechter ist, ist für die Patient:innen als positiv anzusehen.

Nebenwirkungen

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigen sich für keinen der drei Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

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

In der Gesamtschau zeigt sich für Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin keine relevante Auswirkung auf das Auftreten von Nebenwirkungen. Dies ist besonders bemerkenswert, da es trotz einer Hinzunahme einer aktiven Wirksubstanz und einer längeren medianen Behandlungsdauer zu keiner Häufung an Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) bei Patient:innen kommt, die Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erhalten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin somit **nicht belegt**.

Gesamtfazit

In der Studie KEYNOTE 966 zeigt Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zVT Gemcitabin/Cisplatin eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie. Insbesondere die beobachteten deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben spiegeln den hohen patientenrelevanten Nutzen wider.

Eine Folgetherapie stellt für Patient:innen eine körperliche und psychosoziale Belastung dar. Unter der Behandlung mit Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin zeigte sich gegenüber der zVT ein Vorteil in der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Hinsichtlich des Gesundheitszustands, der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen sind keine signifikanten Effekte zu erkennen. Die beobachteten Nachteile bei einzelnen Symptomskalen der Krankheitssymptomatik werden aufgrund des weniger als geringen Ausmaßes als klinisch nicht relevant erachtet und zeigen zudem keine negativen Auswirkungen auf die patientenberichtete Lebensqualität und die Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind in ihrer Auftretenshäufigkeit ähnlich zwischen den beiden Behandlungsarmen. Diese sind in hohem Maße der platinbasierten Chemotherapie zuzurechnen, die in beiden Studienarmen gegeben wird. Es ist festzuhalten, dass die in der Studie KEYNOTE 966 statistisch überprüften Beobachtungen im Allgemeinen mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Pembrolizumab übereinstimmen. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 966 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.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die Senkung des Sterberisikos und die verlängerte Zeit bis zur Folgetherapie oder dem Tod sind primäre Therapieziele bei der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms. Zudem ergaben sich keine negativen Auswirkungen auf die Nebenwirkungen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom in der Erstlinie durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zum einen von der deutlichen Wirksamkeit profitieren, zum anderen keine Nachteile hinsichtlich des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen gegenüber der zVT zu befürchten haben.

In der Gesamtschau ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-219. Stand 25. Oktober. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 20. April 2023. In Kraft getreten am 8. November. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>. [Zugriff am: 27.11.2023]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. Stand: 19.09.2023. 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. Stand: 13. Februar. 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/205/95 Rev.5 - Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Stand: 22. September. 2017.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21.11. 2011.
9. 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.
10. Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, Johnson CD, Sezer O, Pucciarelli S, et al. Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21. *Br J Cancer.* 2011;104(4):587-92.
11. Kaupp-Roberts SD, Yadegarfar G, Friend E, O'Donnell CM, Valle JW, Byrne C, et al. Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder. *Br J Cancer.* 2016;115(9):1032-8.
12. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
 16. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
 17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 18. 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.
 19. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung - Stand: Oktober 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 20. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. Br J Cancer. 1993;68(2):220-4.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Stand: Februar. 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 24. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung - Stand: März 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 27. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient:innen Langversion 2.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL. Stand: August. 2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-051OL>. [Zugriff am: 27.10.2023]
 28. Krebsinformationsdienst des deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz). Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 27.10.2023]

29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 27.10.2023]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 27.10.2023]
31. 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.
32. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
33. 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.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL., 2020. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>. [Zugriff am: 27.11.2023]
35. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Obstipation in der Palliativpflege - Stand: September 2015. Verfügbar unter: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf. [Zugriff am: 27.10.2023]
36. 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). Publiziert durch: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2001.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Durvalumab (biliäres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-26. Version: 1.0. Stand: 28. Juni. 2023.
38. 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) Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9823/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-920_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]
39. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
40. EuroQol Group. EQ-5D – Terminology. Stand: Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology/>. [Zugriff am: 27.10.2023]
41. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5217/2021-12-16_VerFO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf. [Zugriff am: 27.10.2023]
43. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. Stand: Dezember. 2018.
44. 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.
45. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. *Psycho-Oncology*. 2nd Edition: Oxford University Press, Inc.; 2010.
46. Roth AJ, R. WT. Psychiatric Emergencies, In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, Herausgeber. *Psycho-Oncology*. Oxford University Press. 2010:297–302.
47. Mehnert A, Braehler 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.
48. 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.
49. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive Impairment Associated with Cancer: A Brief Review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
50. 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.
51. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.
52. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213-26.
53. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc B*. 1995;57(1):289-300.
54. Mehrotra DV, Adewale AJ. Flagging clinical adverse experiences: reducing false discoveries without materially compromising power for detecting true signals. *Statistics in Medicine*. 2012;31(18):1918-30.
55. European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/539146/2013 - Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. Stand: 31. Januar 2019.
56. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 27.10.2023]
57. ClinicalTrials.gov. NCT04003636 - Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966) (KEYNOTE-966). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003636>. [Zugriff am: 20.11.2023]

58. EU-CTR. 2019-000944-82 - A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000944-82>. [Zugriff am: 20.11.2023]
59. ICTRP. NCT04003636 - Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966) KEYNOTE-966. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04003636>. [Zugriff am: 29.11.2023]
60. ICTRP. NCT04924062 - Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study. 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04924062>. [Zugriff am: 20.11.2023]
61. Merck & Co. Inc. Studienbericht KEYNOTE-966: A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma. 2023.
62. Merck & Co. Inc. Studienbericht KN-966: A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma - China Extension Study. 2023.
63. ClinicalTrials.gov. NCT04924062 - Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin for First-Line Advanced and or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/KEYNOTE-966)-China Extension Study. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924062>. [Zugriff am: 20.11.2023]
64. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-65.
65. *Lancet*. Sep 16;402(10406):964. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01904-9. Erratum for: *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865. PMID: 37716770. 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2023 November 01 [emczd];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.11.2023	
Zeitsegment	1947 to 2023 November 01	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Cholangiocarcinoma/ or exp bile duct carcinoma/ or exp biliary tract tumor/	68571
2	(cholangio* or bile duct* or biliar*).mp.	303313
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	7028590
4	2 and 3	115651
5	1 or 4	126305
6	exp pembrolizumab/	37496
7	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* SCH900475* or L01XC18 or HSDB 8257).mp. or 1374853-91-4 or DPT003T46P.rn.	39359
8	6 or 7	39359
9	5 and 8	1003
10	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.	2294220
11	9 and 10	112

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to November 01, 2023 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.11.2023	
Zeitsegment	1946 to November 01, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	35690
2	(cholangio* or bile duct* or biliar*).mp.	182178
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	4947262
4	2 and 3	61040

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	1 or 4	67563
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4 or L01XC18 or HSDB 8257 or DPT003T46P).mp.	9331
7	5 and 6	124
8	randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp.	1153400
9	7 and 8	4

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2023 [cctz];
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	02.11.2023
Zeitsegment	September 2023
Suchfilter	kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Biliary Tract Neoplasms/	777
2	(cholangio* or bile duct* or biliar*).mp.	9821
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	264652
4	2 and 3	3381
5	1 or 4	3444
6	(Pembrolizumab* or Lambrolizumab* or Keytruda* or MK-3475* or MK3475* or SCH-900475* or SCH900475* or 1374853-91-4 or L01XC18 or HSDB 8257 or DPT003T46P).mp.	2889
7	5 and 6	29

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), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	02.11.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	Cholangiocarcinoma OR Cholangiocellular carcinoma OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Tumor OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Carcinoma
	Intervention/treatment:	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 OR L01XC18 OR HSDB 8257 OR HSDB8257 OR HSDB-8257 OR DPT003T46P
	Other terms	
Treffer	44	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.11.2023
Suchstrategie	(cholangioc* OR (bile duct) OR (biliary tract)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR (MK 3475) OR MK3475 OR SCH-900475 OR (SCH 900475) OR SCH900475 OR L01XC18 OR HSDB-8257 OR (HSDB 8257) OR HSDB8257 OR DPT003T46P)
Treffer	15

Studienregister	WHO International Clinical Trial Registry Platform	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx	
Datum der Suche	02.11.2023	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition:	(cholangiocarcinoma OR cholangioc* OR bile duct tumor OR biliar*)
	Intervention:	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 OR L01XC18 OR HSDB-8257 OR HSDB 8257 OR HSDB8257 OR DPT003T46P)
	Recruitment status:	All
Treffer	39	

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	44	42 (Nr. 1 – 42)	2
EU-CTR	15	14 (Nr. 43 – 56)	1
ICTRP	39	37 (Nr. 57 – 93)	2
Summe	98	93	5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393248	A2 andere Intervention
2.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02443324	A2 andere Intervention
3.	NCT02628067	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067	A2 andere Intervention
4.	NCT02703714	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With GM-CSF Induction in Advanced Biliary Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02703714	
5.	NCT02757391	Pilot Study of Feasibility and Safety of Personalized Autologous CD8+ T Cell Therapy Plus Anti-PD1 Antibody in Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02757391	A5 anderer Studientyp
6.	NCT02982720	A Phase II Multi-center Study Evaluating Combination Immunotherapy for Advanced Cholangiocarcinoma With Pembrolizumab and Sylatron (Peginterferon Alfa-2b) HCRN:GI16-263. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02982720	A2 andere Intervention
7.	NCT03058289	A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Administered INT230-6 in Adult Subjects With Advanced Refractory Cancers. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03058289	A5 anderer Studientyp
8.	NCT03110328	Phase II Study of Pembrolizumab in Metastatic Biliary Tract Cancer as Second-line Treatment After Failing to at Least One Cytotoxic Chemotherapy Regimen: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03110328	A5 anderer Studientyp
9.	NCT03111732	A Phase 2 Study of Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in Subjects With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03111732	A5 anderer Studientyp
10.	NCT03260712	Open-label First Line, Single-arm Phase II Study of CisGem Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03260712	A5 anderer Studientyp
11.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03329950	A5 anderer Studientyp
12.	NCT03695952	A Prospective Cohort Study of Patients With Hepatobiliary Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03695952	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	NCT03781934	A Phase 1/2a Study in 3 Parts to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients With Liver Cancer Manifestations. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781934	A5 anderer Studientyp
14.	NCT03797326	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors (LEAP-005). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03797326	A1 andere Population
15.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849469	A5 anderer Studientyp
16.	NCT03872947	A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872947	A5 anderer Studientyp
17.	NCT03895970	Lenvatinib Combined Pembrolizumab as a Second-line Treatment in Advanced Hepatobiliary Tumors: a Single-center, Single-arm, Non-randomized Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03895970	A5 anderer Studientyp
18.	NCT03937895	Phase 1/2a Clinical Trial for the Evaluation of Safety and Efficacy of Allogeneic NK Cell ("SMT-NK") in Combination With Pembrolizumab for Patients With Gemcitabine-refractory Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03937895	A5 anderer Studientyp
19.	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157985	A1 andere Population
20.	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: 02.11.2023].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04234113	
21.	NCT04306367	A Phase II, Single-arm Study of Combination Pembrolizumab and Olaparib in the Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306367	A5 anderer Studientyp
22.	NCT04430738	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430738	A5 anderer Studientyp
23.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460456	A5 anderer Studientyp
24.	NCT04550624	A Single Arm Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Advanced Biliary Tract Carcinoma After Progression on Standard Systemic Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04550624	A5 anderer Studientyp
25.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660929	A5 anderer Studientyp
26.	NCT04907851	A Modular, Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Preliminary Efficacy and Safety of RXC004, in Patients With Advanced Solid Tumours That Have Progressed Following Therapy With Current Standard of Care. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04907851	A5 anderer Studientyp
27.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913337	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT04956640	A Phase 1a/1b Study of LY3537982 in Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956640	A5 anderer Studientyp
29.	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04976634	A2 andere Intervention
30.	NCT05007106	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Co-formation of Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007106	A2 andere Intervention
31.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05215574	A5 anderer Studientyp
32.	NCT05220722	A Phase 1b/2 Pressure Enabled Regional Immunology Study of Hepatic Arterial Infusion of SD-101 With Systemic Checkpoint Blockade for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05220722	A5 anderer Studientyp
33.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05311618	A5 anderer Studientyp
34.	NCT05429697	Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Phase 2b Clinical Trial to Evaluate the Antitumor Activity of Combination Therapy of SMT-NK and Pembrolizumab vs Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05429697	A2 andere Intervention
35.	NCT05509478	Lenvatinib Combined With PD-1 Inhibitors as First-line Treatment for Unresectable/Advanced Biliary Tract Carcinoma : a Multicenter, Single-arm, Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05509478	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
36.	NCT05745233	The Effect of Intraperitoneal Immune Checkpoint Inhibitor on Malignant Ascites of Patients With Gastric, Pancreatic or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05745233	A5 anderer Studientyp
37.	NCT05849480	A Phase I/II Study of CDX-1140, a CD40 Agonist, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) and Keytruda in Subjects With Biliary Tract Carcinoma (BTC). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05849480	A5 anderer Studientyp
38.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05872867	A5 anderer Studientyp
39.	NCT05967182	A Single-Arm Study of Pembrolizumab With Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Therapy for Potentially Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05967182	A5 anderer Studientyp
40.	NCT05998447	A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of GEN-001 in Combination With Pembrolizumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05998447	A5 anderer Studientyp
41.	NCT06001658	Tumor Microenvironment Features of Response to Perioperative Gemcitabine, Cisplatin, and Pembrolizumab in Potentially Resectable Biliary Tract Cancers. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06001658	A5 anderer Studientyp
42.	NCT06074029	Exploratory Study on the Therapeutic Effect Prediction Model of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06074029	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
43.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002067-41	
44.	2017-003323-30	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003323-30	A5 anderer Studientyp
45.	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003747-37	A1 andere Population
46.	2020-005007-40	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005007-40	A2 andere Intervention
47.	2021-001009-56	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001009-56	A2 andere Intervention
48.	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b and to Evaluate the Efficacy and Safety of Intratumoral Talimogene Laherparepvec in Combination With Systemic Pembrolizumab to Treat Subjects With Advanced Solid Tumors in Phase 2. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005386-67	A5 anderer Studientyp
49.	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004567-36	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002122-20	A1 andere Population
51.	2018-000995-14	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients with Liver Cancer Manifestations. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000995-14	A2 andere Intervention
52.	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002983-26	A2 andere Intervention
53.	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete Radiological Response after Surgical Resection or Local Ablation (KEYNOTE-937). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004800-20	A2 andere Intervention
54.	2019-002345-37	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) with Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Transarterial Chemoembolization (TACE) Versus TACE in Participants with Incurable/Non-metastatic Hepatocellular Carcinoma (LEAP-012). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002345-37	A2 andere Intervention
55.	2020-004490-52	A Phase 2, Multicenter, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1308A (Coformulated MK-1308/MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma. EU-CTR. 2020.	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004490-52	
56.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003662-21	A2 andere Intervention
WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)			
57.	NCT02393248	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	A2 andere Intervention
58.	NCT02628067	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects With Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628067	A2 andere Intervention
59.	EUCTR2015-002067-41-DE	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) - KEYNOTE-158. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	A2 andere Intervention
60.	NCT02703714	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) With GM-CSF Induction in Advanced Biliary Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703714	A2 andere Intervention
61.	NCT02757391	Pilot Study of Feasibility and Safety of Personalized Autologous CD8+ T Cell Therapy Plus Anti-PD1 Antibody in Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757391	A5 anderer Studientyp
62.	NCT02982720	A Phase II Multi-center Study Evaluating Combination Immunotherapy for Advanced Cholangiocarcinoma With Pembrolizumab and Sylatron (Peginterferon Alfa-2b) HCRN:GI16-263. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02982720	
63.	NCT03110328	Phase II Study of Pembrolizumab in Metastatic Biliary Tract Cancer as Second-line Treatment After Failing to at Least One Cytotoxic Chemotherapy Regimen: Integration of Genomic Analysis to Identify Predictive Molecular Subtypes. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110328	A5 anderer Studientyp
64.	NCT03111732	A Phase 2 Study of Pembrolizumab, a Monoclonal Antibody Against PD-1, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) in Subjects With Advanced Biliary Tract Carcinoma (BTC). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111732	A5 anderer Studientyp
65.	NCT03260712	Open-label First Line, Single-arm Phase II Study of CisGem Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260712	A5 anderer Studientyp
66.	EUCTR2017-003323-30-ES	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer - Pembrolizumab in biliary tract cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003323-30-ES	A5 anderer Studientyp
67.	EUCTR2017-003323-30-GB	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer - Pembrolizumab in biliary tract cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003323-30-GB	A5 anderer Studientyp
68.	NCT03329950	A Phase 1 Study of CDX-1140 as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	A5 anderer Studientyp
69.	NCT03695952	A Prospective Cohort Study of Patients With Hepatobiliary Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695952	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		3695952	
70.	NCT03781934	A Phase 1/2a Study in 3 Parts to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients With Liver Cancer Manifestations. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781934	A5 anderer Studientyp
71.	EUCTR2018-003747-37-DE	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005) - Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-DE	A1 andere Population
72.	EUCTR2018-003747-37-FR	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005) - Pembrolizumab plus lenvatinib as second-line plus intervention for select solid tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003747-37-FR	A1 andere Population
73.	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). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	A5 anderer Studientyp
74.	NCT03872947	A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	A5 anderer Studientyp
75.	NCT03895970	Lenvatinib Combined Pembrolizumab as a Second-line Treatment in Advanced Hepatobiliary Tumors: a Single-center, Single-arm, Non-randomized Clinical Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895970	A5 anderer Studientyp
76.	NCT03937895	Phase 1/2a Clinical Trial for the Evaluation of Safety and Efficacy of Allogeneic NK Cell ("SMT-NK") in	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Pembrolizumab for Patients With Gemcitabine-refractory Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937895	
77.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	A5 anderer Studientyp
78.	NCT04306367	A Phase II, Single-arm Study of Combination Pembrolizumab and Olaparib in the Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04306367	A5 anderer Studientyp
79.	NCT04430738	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Oxaliplatin-based Chemotherapy or Pembrolizumab-containing Combinations for HER2+ Gastrointestinal Cancers. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430738	A5 anderer Studientyp
80.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04660929	A5 anderer Studientyp
81.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	A5 anderer Studientyp
82.	NCT04956640	A Phase 1a/1b Study of LY3537982 in Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04956640	A5 anderer Studientyp
83.	NCT04976634	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Lenvatinib in	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Belzutifan in Multiple Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04976634	
84.	EUCTR2021-001009-56-PL	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Coformation of Vibostolimab (MK-7684) with Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors - MK-7684A With or Without Other Anticancer Therapies in Participants with Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001009-56-PL	A2 andere Intervention
85.	NCT05215574	A Phase 1/1b Dose Escalation/Expansion Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	A5 anderer Studientyp
86.	NCT05220722	A Phase 1b/2 Pressure Enabled Regional Immunology Study of Hepatic Arterial Infusion of SD-101 With Systemic Checkpoint Blockade for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05220722	A5 anderer Studientyp
87.	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: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05311618	A5 anderer Studientyp
88.	NCT05429697	Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Phase 2b Clinical Trial to Evaluate the Antitumor Activity of Combination Therapy of SMT-NK and Pembrolizumab vs Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05429697	A2 andere Intervention
89.	NCT05849480	A Phase I/II Study of CDX-1140, a CD40 Agonist, in Combination With Capecitabine and Oxaliplatin (CAPOX) and Keytruda in Subjects With Biliary Tract Carcinoma (BTC). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05849480	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	NCT05998447	A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of GEN-001 in Combination With Pembrolizumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05998447	A5 anderer Studientyp
91.	EUCTR2018-000995-14-BE	A Phase 1/2a Study in 3 Parts (Phase 1a and Phase 1b - Dose Escalations and Phase 2a Expansion Cohorts) to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of MIV-818 in Patients with Liver Cancer Manifestations. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000995-14-BE	A2 andere Intervention
92.	ChiCTR2100049010	A single-arm phase II clinical study of pembrolizumab combined with lenvatinib in patients with advanced cholangiocarcinoma that has progressed after standard therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049010	A2 andere Intervention
93.	JPRN-jRCT2031210265	A Phase 1a/1b Study of LY3537982 in Patients with KRAS G12C-Mutant Advanced Solid Tumors - LOXO-RAS-20001. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 02.11.2023]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210265	A5 anderer Studientyp

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 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 966

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo + Gemcitabin/Cisplatin als Erstlinientherapie bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasierendem biliären Karzinom
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Geeignete Patient:innen wurden mit Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + Gemcitabin/Cisplatin • Placebo + Gemcitabin/Cisplatin
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 vom 23.01.2020</u> <ul style="list-style-type: none"> • Beschränkung der Weiterbehandlung im zweiten Studiensegment auf Teilnehmer:innen, die bestätigt nach individueller Entblindung im ersten Studiensegment Pembrolizumab bekommen haben, was Rückmeldungen der Zulassungsbehörden berücksichtigt. Zudem wurde eine zusätzliche Blutprobe für eine retrospektive MSI-Bestimmung hinzugefügt und es werden nicht-notwendige Visiten und Prozeduren minimiert. <u>Amendment 2 vom 08.12.2020</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Studiendauer, aufgrund schnellerer Rekrutierung • Überarbeitung des primären Endpunkts auf OS mit einer konservativeren Hazard Ratio Risikoverhältnis unter Berücksichtigung eines möglichen verzögerten Behandlungseffekts sowie Änderung des PFS als sekundärer Endpunkt (vorher primärer Endpunkt neben dem OS) inklusive der Anpassung in Bezug auf Korrekturen für multiples Testen • Verzicht auf eine Futility-Analyse • Aktualisierung des Studienablaufs für die Interims- sowie die finale Analyse von kalenderbasiert auf ereignisbasiert • Erweiterung der Fallzahl, um die statistische Power bei konservativerem HR für das OS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sicherzustellen, Anpassung der Fallzahl- und Powerberechnung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines neuen Protokollabschnitts zur Berücksichtigung eines möglichen verzögerten Behandlungseffekts • Hinzufügen des explorativen Endpunkts der Wirksamkeitsendpunkte gemäß RECIST 1.1 nach Einschätzung des Prüfarztes (PFS, OR, DOR, DC), so dass in der Studie die Bewertung durch den Prüfarzt und nicht mehr die zentrale Überprüfung herangezogen wird <p><u>Amendment 3 vom 11.03.2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Vorgaben zur Dosisanpassung und zum Toxizitätsmanagement bei immunvermittelten unerwünschten Ereignissen auf Anforderung der FDA, um sie an US-spezifische Anforderungen anzupassen • China-spezifische Aktualisierungen, um einer Aufforderung des Center for Drug Evaluation nachzukommen • Hinzufügen der Cisplatin-Dosisstärke <p><u>Amendment 4 vom 26.08.2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der geplanten Interimsanalysen, Weglassen der ersten Interimsanalyse, Erhöhung der Anzahl der erforderlichen OS-Ereignisse für das Auslösen der jeweiligen Analysen, Anpassung der gruppensequentiellen Analyse von PFS und ORR in eine Einzelanalyse zum Zeitpunkt der OS-Interimsanalyse <p><u>Amendment 5 vom 18.08.2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme einer früheren Interimsanalyse auf Basis von aktuellen, externen Daten, die positive Ergebnisse für die Immuntherapie im Anwendungsgebiet gezeigt haben und um Anfragen von HTA-Behörden zum PFS und zum ORR zu beantworten • Anpassung der geforderten PFS Events für die finale Analyse des PFS basierend auf den beobachteten, verblindeten PFS-Eventzahlen <p><u>Amendment 6 vom 16.06.2022</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Firmennamens und der Adresse von Merck Sharp & Dohme Corp.
4	Probanden / Patient:innen	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Wichtigste Einschlusskriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer:innen, die am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt waren • histologisch bestätigte Diagnose eines fortgeschrittenen (metastasierten) und/oder inoperablen (lokal fortgeschrittenen) biliärem Karzinom (intra- oder extrahepatisches Cholangiokarzinom oder Gallenblasenkarzinom). • Messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1, wie vom Prüfarzt festgelegt • Innerhalb von 3 Tagen vor Gabe der ersten Studienmedikation einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 • Bereitstellung einer archivierten Tumorgewebeprobe oder einer neu gewonnenen Kern- oder Exzisionsbiopsie einer Tumorkläsion, die zuvor nicht bestrahlt wurde • Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten • Angemessene Organfunktionen <p><u>Wichtigste Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige systemische Therapie für fortgeschrittenen (metastasierten) oder inoperablen (lokal fortgeschrittenen) biliärem Karzinom (intra- oder extrahepatisches Cholangiokarzinom oder Gallenblasenkarzinom), mit Ausnahme einer neoadjuvanten/adjuvanten Therapie, die zulässig ist • Teilnehmer:innen mit ampullärem Karzinom • Kleinzellige Karzinome, neuroendokrine Tumore, Lymphome, Sarkome, Tumore unterschiedlicher Histologie und/oder muzinös-zystische Neoplasmen • aktive Autoimmunerkrankung, die innerhalb der letzten 2 Jahren eine systemische Behandlung erfordert hat, wobei eine Substitutionstherapie (z. B. mit Thyroxin, Insulin oder physiologischer Kortikosteroidersatz bei Nebennieren- oder Hypophyseninsuffizienz usw.) nicht als eine Form der systemischen Behandlung gilt und zulässig ist • Vorangegangener größerer chirurgischer Eingriff und nicht ausreichende Erholung von dem Eingriff und/oder Komplikationen nach der Operation vor Beginn der Studienintervention • Positiver Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor Gabe der Studienmedikation (bei Frauen im gebärfähigen Alter)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer:innen, die eine vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Inhibitor oder mit einem Wirkstoff, der gegen einen anderen co-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichtet ist, erhalten hatten • Teilnehmer:innen, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung eine systemische Krebstherapie einschließlich Prüfpräparaten für die aktuelle bösartige Erkrankung erhalten hatten oder derzeit an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilnehmen oder teilgenommen haben oder innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studiendosis ein Prüfpräparat verwendet haben • Teilnehmer:innen, die sich nicht innerhalb von 4 Wochen von einem unerwünschten Ereignis (UE) erholt haben (d. h. \leq Grad 1 oder zur Baseline), das auf eine vorherige Krebstherapie zurückzuführen war • Teilnehmer:innen die innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Studieneingriffs eine Strahlentherapie erhalten haben. Teilnehmer:innen müssen sich von allen strahlenbedingten Toxizitäten erholt haben, benötigen keine Kortikosteroide und dürfen keine Strahlenpneumonitis gehabt haben
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	171 Studienzentren in 21 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsarm</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität • plus Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität • plus Cisplatin 25 mg/m² KOF i. v. Infusion alle drei Wochen (maximal 8 Zyklen) <u>Kontrollarm:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo i. v. Infusion alle drei Wochen für 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • plus Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. Infusion alle drei Wochen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität • plus Cisplatin 25 mg/m² KOF i. v. Infusion alle drei Wochen (maximal 8 Zyklen)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens <u>Explorative Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) • Nebenwirkungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Studie werden 1069 Patient:innen in einem Zuteilungsverhältnis von 1 : 1 (Pembrolizumab plus Gemcitabin/Cisplatin vs. Placebo plus Gemcitabin/Cisplatin) randomisiert. Die Fallzahl wurde basierend auf dem primären Endpunkt OS und den sekundären Endpunkten PFS und ORR bestimmt. Zudem wurde eine Verzögerung des Behandlungseffekts von etwa 2 Monaten berücksichtigt. Basierend auf einem medianen Überleben von 11 Monaten im Kontrollarm wird für den Interventionsarm mit dem verzögerten Behandlungseffekt ein medianes Überleben von 14 Monaten angenommen. Für das OS bei einer geplanten Anzahl von etwa 818 Ereignissen in der finalen Analyse und 2 Interimsanalysen unter der Annahme von HR=1 nach den ersten 2 Monaten und von HR=0,75 nach weiteren 2 Monaten hat die Studie eine Power von etwa 93 % bei einem Alpha von 2,5 % (einseitig), die zum Verwerfen der Nullhypothese führt.</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass der primäre Endpunkt erreicht wurde und basierend auf der erwarteten Anzahl von 786 Ereignissen für den Endpunkt PFS hat die Studie unter der Annahme eines HR=1 für die ersten 2 Monate und eines HR=0,7 nach 2 weiteren Monaten eine Power</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von etwa 92 %, bei einem Alpha von 1,25 % (einseitig) zu verwerfen.</p> <p>Weiterhin basiert die Berechnung der Power für das ORR auf der Annahme eines Alpha von 1,25 % und einem ORR von 25 % im Kontrollarm. Damit hat die Studie eine Power von etwa 91 % eine Unterschied im ORR von 10 % von Pembrolizumab plus Gemcitabin/Cisplatin gegenüber Placebo plus Gemcitabin/Cisplatin nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Alle Analysen zum primären Endpunkt OS sind ereignisgetrieben. Der Zeitpunkt für die Interimsanalysen 1 (~585 OS-Ereignisse, ~26 Monate nach Beginn der Randomisierung) und 2 (~695 OS-Ereignisse, ~32 Monate nach Beginn der Randomisierung) wurde durch die Anzahl der OS-Ereignisse bestimmt. Die finale Analyse wird nach Auftreten von ~818 OS-Ereignissen und ~38 Monate nach Beginn der Randomisierung durchgeführt.
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 Region (Asien vs. Nicht-Asien), Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch) und Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) in einem Verhältnis 1 : 1 in die zwei Studienarme Pembrolizumab plus Gemcitabin/Cisplatin und Placebo plus Gemcitabin/Cisplatin.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen / Randomisierung erfolgt zentral über IVRS im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 in die Behandlungsarme.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor generiert die randomisierte Zuteilungssequenz für die Zuordnung der Behandlung. Die Randomisierung wird in IVRS implementiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	<p>a) Ja</p> <p>b) Ja</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>c) Ja</p> <p>Die Studie KEYNOTE 966 ist eine doppelblinde Studie nach internen Verblindungs-Protokollen. Die Patient:innen, die Prüffärzt:innen sowie das Studienteam vor Ort, mit Ausnahme einer Apothekerin oder eines Apothekers für die Behandlungszuweisung, bleiben hinsichtlich der Behandlungszuweisung bis zur Datenbanksperre für die finale Analyse der primären Endpunkte verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das eingesetzte Placebo besteht aus normaler Kochsalzlösung und wird von einer örtlichen Apothekerin oder einem örtlichen Apotheker zubereitet, dosiert und in der gleichen Weise wie die Studienmedikation verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<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 OS und das PFS 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 (geografische Region [Asien vs. Nicht-Asien], Krankheitsstatus [lokal fortgeschritten vs. metastasierend] und Entstehungsort [extrahepatisch vs. Gallenblase vs. Intrahepatisch]; falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt).</p> <p>Der Punktschätzer und das 95%- KI für die ORR, basierend auf der BICR-Überprüfung gemäß RECIST 1.1, wurden unter Verwendung einer exakten Binomialverteilung (Methode von Clopper- und Pearson) angegeben. Die Differenz wurde berechnet mittels Miittinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Region [Asien vs. Nicht-Asien], Krankheitsstatus [lokal fortgeschritten vs. metastasierend] und Entstehungsort [extrahepatisch vs. Gallenblase vs. Intrahepatisch]; falls Strata zu klein waren, wurden diese wie präspezifiziert zusammengelegt.</p> <p>DOR basierend auf der BICR-Überprüfung gemäß</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		RECIST 1.1, wurden nach der Kaplan-Meier (KM)-Methode zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für die folgenden Variablen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Region (Asien vs. Nicht-Asien) • Entstehungsort (extrahepatisch vs. Gallenblase vs. intrahepatisch) • Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasierend) • Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1) • Gallengangsstent/Gallengangsdrainage (ja vs. nein) • Raucherstatus (nie vs. ehemals vs. aktiv) • vorangegangene Chemotherapie (ja vs. nein) • PD-L1 Expression (CPS ≥ 1 vs. < 1 vs. nicht determinierbar)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Pembrolizumab + Gemcitabin / Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin / Cisplatin:</p> <p>a) 533 vs. 536 b) 529 vs. 534 c) 533 vs. 536</p> <p>Weitere 46 Patient:innen aus China wurden in eine Erweiterungskohorte eingeschlossen und randomisiert. Die Erweiterung der Studie erfolgte aufgrund der Vorgaben der chinesischen Zulassungsbehörde und folgte dem gleichen Studienprotokoll wie die globale Studie KN-966. In einem gesonderten Studienbericht werden die Patient:innen aus China der globalen Studie KN-966 und der Erweiterungskohorte gemeinsam (China ITT Population, n=158) dargestellt. Da diese Erweiterungskohorte in diesem Dossier nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird an dieser Stelle auch nicht weiter darauf eingegangen.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten: 24. September 2019 Letzte Visite des letzten Patienten: Laufende Studie
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010.		

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

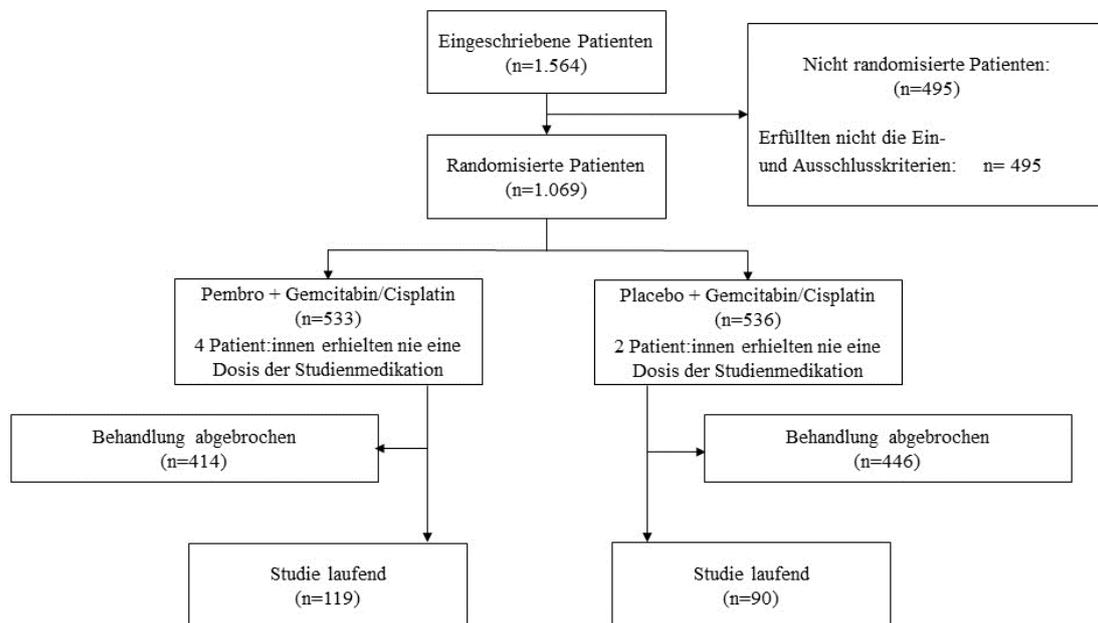


Abbildung 59: Flow-Chart der Studie KEYNOTE 966

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 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 966

Studie: KEYNOTE 966

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht KEYNOTE 966 A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants with Advanced and/or Unresectable Biliary Tract Carcinoma	CSR

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 966 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.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte verblindet und wurde von den Patient:innen selbst berichtet. 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 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. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 des Globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte durch verblindete und wurde von den Patient:innen selbst berichtet. 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 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. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Endpunkt: Nebenwirkungen (Gesamtraten, gegliedert nach SOC und PT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 966 um eine doppelblinde Studie handelt, erfolgte die Erhebung des Endpunkts verblindet. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten und gegliedert nach SOC und PT wurde innerhalb der APaT-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist auszugehen. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, liegen nicht vor. Auch gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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.