

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*KEYTRUDA® in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-
basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal
fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-
negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen
Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren
(CPS \geq 1)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse	2
Anhang 4-G1: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Anhang 4-G1.1: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 859).....	38
Anhang 4-G1.2: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 590).....	39
Anhang 4-G1.3: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 062).....	40
Anhang 4-G1.4: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – Meta-Analyse	41
Anhang 4-G2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 859).....	42
Anhang 4-G2.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30.....	42
Anhang 4-G2.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22.....	60
Anhang 4-G2.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS	77
Anhang 4-G3: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 590).....	95
Anhang 4-G3.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30.....	95
Anhang 4-G3.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-OES18.....	109
Anhang 4-G3.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS	123
Anhang 4-G4: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 062).....	137
Anhang 4-G4.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30.....	137
Anhang 4-G4.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22.....	146
Anhang 4-G4.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS	155
Anhang 4-G5: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 859) – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS	164
Anhang 4-G6: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 590) – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS	181

Anhang 4-G7: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 062) – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS	198
Anhang 4-G8: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS – Meta-Analyse – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS	209
Anhang 4-G9: Auswertungen über den Studienverlauf für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 859).....	223
Anhang 4-G9.1: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30.....	223
Anhang 4-G9.2: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-STO22.....	251
Anhang 4-G9.3: Auswertungen über den Studienverlauf der EQ-5D VAS.....	282
Anhang 4-G10: Auswertungen über den Studienverlauf für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 590).....	286
Anhang 4-G10.1: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30.....	286
Anhang 4-G10.2: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-OES18.....	310
Anhang 4-G10.3: Auswertungen über den Studienverlauf der EQ-5D VAS.....	340
Anhang 4-G11: Auswertungen über den Studienverlauf für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 062).....	343
Anhang 4-G11.1: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30.....	343
Anhang 4-G11.2: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-STO22.....	367
Anhang 4-G11.3: Auswertungen über den Studienverlauf der EQ-5D VAS.....	394
Anhang 4-G12: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen (KEYNOTE 859).....	397
Anhang 4-G13: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen (KEYNOTE 590).....	403
Anhang 4-G14: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen (KEYNOTE 062).....	409
Anhang 4-G15: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen – Meta-Analyse	414
Anhang 4-G16: Auswertungen über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	419
Anhang 4-G17: Auswertungen über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	443

Anhang 4-G18: Auswertungen über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062).....	461
Anhang 4-G19: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) (KEYNOTE 590)	479
Anhang 4-G20: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) – Meta-Analyse	483
Anhang 4-G21: Ergebnisse der Subgruppen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) (KEYNOTE 590).....	500
Anhang 4-G22: Ergebnisse der Subgruppen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) – Meta-Analyse	511
Anhang 4-G23: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT (KEYNOTE 859).....	567
Anhang 4-G24: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT (KEYNOTE 590).....	571
Anhang 4-G25: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT (KEYNOTE 062).....	575
Anhang 4-G23: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT – Meta-Analyse.....	579
Anhang 4-G24: Analyse der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Meta-Analyse - Forest Plots der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Ergebnisse.....	583

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4G-1: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 859)	38
Tabelle 4G-2: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 590)	39
Tabelle 4G-3: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 062)	40
Tabelle 4G-4: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)	41
Tabelle 4G-5: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	42
Tabelle 4G-6: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	60
Tabelle 4G-7: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS (KEYNOTE 859).....	77
Tabelle 4G-8: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	95
Tabelle 4G-9: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	109
Tabelle 4G-10: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS (KEYNOTE 590).....	123
Tabelle 4G-11: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	137
Tabelle 4G-12: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	146
Tabelle 4G-13: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS (KEYNOTE 062).....	155
Tabelle 4G-14: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	223
Tabelle 4G-15: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	227
Tabelle 4G-16: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	231
Tabelle 4G-17: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	235
Tabelle 4G-18: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	239

Tabelle 4G-19: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	242
Tabelle 4G-20: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	245
Tabelle 4G-21: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	248
Tabelle 4G-22: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	251
Tabelle 4G-23: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	255
Tabelle 4G-24: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	258
Tabelle 4G-25: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	261
Tabelle 4G-26: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	265
Tabelle 4G-27: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	268
Tabelle 4G-28: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	272
Tabelle 4G-29: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	276
Tabelle 4G-30: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	279
Tabelle 4G-31: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 859) ..	282
Tabelle 4G-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	286
Tabelle 4G-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	289
Tabelle 4G-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	292
Tabelle 4G-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	295
Tabelle 4G-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	298
Tabelle 4G-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	301
Tabelle 4G-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	304
Tabelle 4G-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	307

Tabelle 4G-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	310
Tabelle 4G-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	313
Tabelle 4G-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	316
Tabelle 4G-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	319
Tabelle 4G-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	322
Tabelle 4G-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	325
Tabelle 4G-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	328
Tabelle 4G-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	331
Tabelle 4G-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	334
Tabelle 4G-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	337
Tabelle 4G-50: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 590) ..	340
Tabelle 4G-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	343
Tabelle 4G-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	346
Tabelle 4G-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	349
Tabelle 4G-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	352
Tabelle 4G-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	355
Tabelle 4G-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	358
Tabelle 4G-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	361
Tabelle 4G-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	364
Tabelle 4G-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	367
Tabelle 4G-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	370

Tabelle 4G-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	373
Tabelle 4G-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	376
Tabelle 4G-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	379
Tabelle 4G-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062).....	382
Tabelle 4G-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062).....	385
Tabelle 4G-66: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	388
Tabelle 4G-67: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	391
Tabelle 4G-68: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 062) ..	394
Tabelle 4G-69: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	419
Tabelle 4G-70: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	423
Tabelle 4G-71: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	427
Tabelle 4G-72: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	431
Tabelle 4G-73: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	435
Tabelle 4G-74: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	439
Tabelle 4G-75: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	443
Tabelle 4G-76: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	446
Tabelle 4G-77: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	449
Tabelle 4G-78: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	452
Tabelle 4G-79: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	455
Tabelle 4G-80: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	458
Tabelle 4G-81: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	461

Tabelle 4G-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	464
Tabelle 4G-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062).....	467
Tabelle 4G-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	470
Tabelle 4G-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	473
Tabelle 4G-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062).....	476
Tabelle 4G-87: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	500
Tabelle 4G-88: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	502
Tabelle 4G-89: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	503
Tabelle 4G-90: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	504
Tabelle 4G-91: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	505
Tabelle 4G-92: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	506
Tabelle 4G-93: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	507
Tabelle 4G-94: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Geschmacksinn des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	508
Tabelle 4G-95: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	509
Tabelle 4G-96: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	510
Tabelle 4G-97: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	511

Tabelle 4G-98: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	513
Tabelle 4G-99: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	514
Tabelle 4G-100: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	516
Tabelle 4G-101: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	517
Tabelle 4G-102: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dyspnö – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	518
Tabelle 4G-103: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	519
Tabelle 4G-104: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	520
Tabelle 4G-105: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	521
Tabelle 4G-106: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Diarrhö – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	522
Tabelle 4G-107: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	523
Tabelle 4G-108: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	525
Tabelle 4G-109: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	526
Tabelle 4G-110: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	527
Tabelle 4G-111: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	528

Tabelle 4G-112: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	529
Tabelle 4G-113: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	530
Tabelle 4G-114: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	531
Tabelle 4G-115: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	532
Tabelle 4G-116: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	533
Tabelle 4G-117: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den globalen Gesundheitsstatus – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	534
Tabelle 4G-118: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	536
Tabelle 4G-119: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	538
Tabelle 4G-120: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	539
Tabelle 4G-121: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	541
Tabelle 4G-122: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	542
Tabelle 4G-123: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	543
Tabelle 4G-124: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	544
Tabelle 4G-125: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	545

Tabelle 4G-126: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)	546
Tabelle 4G-127: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	547
Tabelle 4G-128: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	550
Tabelle 4G-129: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	559
Tabelle 4G-130: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	560
Tabelle 4G-131: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	562
Tabelle 4G-132: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 859.....	567
Tabelle 4G-133: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 590.....	571
Tabelle 4G-134: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 062.....	575
Tabelle 4G-135: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT der Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	579

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4G-1: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	164
Abbildung 4G-2: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	165
Abbildung 4G-3: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	166
Abbildung 4G-4: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	167
Abbildung 4G-5: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	168
Abbildung 4G-6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	169
Abbildung 4G-7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	170
Abbildung 4G-8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	171
Abbildung 4G-9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	172
Abbildung 4G-10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	173
Abbildung 4G-11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)...	174
Abbildung 4G-12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859).....	175
Abbildung 4G-13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	176
Abbildung 4G-14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	177
Abbildung 4G-15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	178
Abbildung 4G-16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	179

Abbildung 4G-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) (KEYNOTE 859)	180
Abbildung 4G-18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	181
Abbildung 4G-19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	182
Abbildung 4G-20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	183
Abbildung 4G-21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	184
Abbildung 4G-22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	185
Abbildung 4G-23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	186
Abbildung 4G-24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	187
Abbildung 4G-25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	188
Abbildung 4G-26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	189
Abbildung 4G-27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	190
Abbildung 4G-28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	191
Abbildung 4G-29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	192
Abbildung 4G-30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	193
Abbildung 4G-31: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	194
Abbildung 4G-32: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	195

Abbildung 4G-33: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	196
Abbildung 4G-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) (KEYNOTE 590)	197
Abbildung 4G-35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	198
Abbildung 4G-36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062). 199	
Abbildung 4G-37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	200
Abbildung 4G-38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	201
Abbildung 4G-39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062).....	202
Abbildung 4G-40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)....	203
Abbildung 4G-41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	204
Abbildung 4G-42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	205
Abbildung 4G-43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	206
Abbildung 4G-44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	207
Abbildung 4G-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) (KEYNOTE 062)	208
Abbildung 4G-46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	209
Abbildung 4G-47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	210

Abbildung 4G-48: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	211
Abbildung 4G-49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	212
Abbildung 4G-50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)	213
Abbildung 4G-51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	214
Abbildung 4G-52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	215
Abbildung 4G-53: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	216
Abbildung 4G-54: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	217
Abbildung 4G-55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	218
Abbildung 4G-56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	219
Abbildung 4G-57: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	220
Abbildung 4G-58: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)	221
Abbildung 4G-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	222
Abbildung 4G-60: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	226
Abbildung 4G-61: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	230

Abbildung 4G-62: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	234
Abbildung 4G-63: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	238
Abbildung 4G-64: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	241
Abbildung 4G-65: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	244
Abbildung 4G-66: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	247
Abbildung 4G-67: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	250
Abbildung 4G-68: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	254
Abbildung 4G-69: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	257
Abbildung 4G-70: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	260
Abbildung 4G-71: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkungen beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	264
Abbildung 4G-72: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	267
Abbildung 4G-73: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	271
Abbildung 4G-74: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	275
Abbildung 4G-75: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	278

Abbildung 4G-76: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)	281
Abbildung 4G-77: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 859).....	285
Abbildung 4G-78: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	288
Abbildung 4G-79: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	291
Abbildung 4G-80: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	294
Abbildung 4G-81: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	297
Abbildung 4G-82: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	300
Abbildung 4G-83: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	303
Abbildung 4G-84: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	306
Abbildung 4G-85: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	309
Abbildung 4G-86: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	312
Abbildung 4G-87: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	315
Abbildung 4G-88: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	318
Abbildung 4G-89: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	321

Abbildung 4G-90: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	324
Abbildung 4G-91: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	327
Abbildung 4G-92: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	330
Abbildung 4G-93: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)	333
Abbildung 4G-94: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590).....	336
Abbildung 4G-95: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590).....	339
Abbildung 4G-96: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 590).....	342
Abbildung 4G-97: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	345
Abbildung 4G-98: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	348
Abbildung 4G-99: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	351
Abbildung 4G-100: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	354
Abbildung 4G-101: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	357
Abbildung 4G-102: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	360
Abbildung 4G-103: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	363

Abbildung 4G-104: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	366
Abbildung 4G-105: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	369
Abbildung 4G-106: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	372
Abbildung 4G-107: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	375
Abbildung 4G-108: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkungen beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	378
Abbildung 4G-109: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	381
Abbildung 4G-110: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	384
Abbildung 4G-111: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	387
Abbildung 4G-112: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	390
Abbildung 4G-113: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)	393
Abbildung 4G-114: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 062)	396
Abbildung 115: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	397
Abbildung 116: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	398
Abbildung 117: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859).....	399
Abbildung 118: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	400

Abbildung 119: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	401
Abbildung 120: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)..	402
Abbildung 121: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	403
Abbildung 122: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	404
Abbildung 123: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590).....	405
Abbildung 124: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	406
Abbildung 125: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	407
Abbildung 126: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)..	408
Abbildung 127: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062).....	409
Abbildung 128: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	410
Abbildung 129: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062).....	411
Abbildung 130: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	412
Abbildung 131: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)..	413
Abbildung 132: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	414
Abbildung 133: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)	415
Abbildung 134: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	416

Abbildung 135: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	417
Abbildung 136: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	418
Abbildung 4G-137: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	422
Abbildung 4G-138: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	426
Abbildung 4G-139: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	430
Abbildung 4G-140: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	434
Abbildung 4G-141: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	438
Abbildung 4G-142: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)	442
Abbildung 4G-143: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	445
Abbildung 4G-144: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	448
Abbildung 4G-145: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	451
Abbildung 4G-146: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	454
Abbildung 4G-147: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	457
Abbildung 4G-148: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)	460

Abbildung 4G-149: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	463
Abbildung 4G-150: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	466
Abbildung 4G-151: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	469
Abbildung 4G-152: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	472
Abbildung 4G-153: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	475
Abbildung 4G-154: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)	478
Abbildung 4G-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590.....	479
Abbildung 4G-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	480
Abbildung 4G-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Symptomskala Geschmacksinn des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590.....	480
Abbildung 4G-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	481
Abbildung 4G-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	481
Abbildung 4G-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590	482
Abbildung 4G-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach MSI Status für den Endpunkt Gesamtüberleben – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	483
Abbildung 4G-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	484
Abbildung 4G-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	485

Abbildung 4G-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	486
Abbildung 4G-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062).....	487
Abbildung 4G-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	488
Abbildung 4G-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	489
Abbildung 4G-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	490
Abbildung 4G-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – SOC Endokrine Erkrankungen – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	491
Abbildung 4G-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Hyperthyreose – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	492
Abbildung 4G-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Pneumonie – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	493
Abbildung 4G-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Pneumonie – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	494
Abbildung 4G-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Kolitis – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	495
Abbildung 4G-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	496
Abbildung 4G-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – PT Kolitis – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	497
Abbildung 4G-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – PT Obstruktion des Magens – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	498
Abbildung 4G-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – PT	

Thrombozytenzahl vermindert – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062).....	499
Abbildung 4G-178: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	583
Abbildung 4G-179: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Anämie	584
Abbildung 4G-180: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Febrile Neutropenie.....	584
Abbildung 4G-181: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Leukopenie	585
Abbildung 4G-182: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Lymphopenie.....	585
Abbildung 4G-183: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Neutropenie	586
Abbildung 4G-184: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Thrombozytopenie	586
Abbildung 4G-185: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Herzerkrankungen.....	587
Abbildung 4G-186: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Tachykardie	587
Abbildung 4G-187: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths.....	588
Abbildung 4G-188: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypakusis	588
Abbildung 4G-189: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Tinnitus.....	589
Abbildung 4G-190: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Vertigo.....	589
Abbildung 4G-191: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Nebenniereninsuffizienz.....	590
Abbildung 4G-192: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Trockenes Auge.....	590
Abbildung 4G-193: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sehen verschwommen	591
Abbildung 4G-194: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	591
Abbildung 4G-195: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Abdominale Beschwerden.....	592
Abbildung 4G-196: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bauch aufgetrieben.....	592

Abbildung 4G-197: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Abdominalschmerz.....	593
Abbildung 4G-198: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schmerzen Oberbauch.....	593
Abbildung 4G-199: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aszites	594
Abbildung 4G-200: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Kolitis	594
Abbildung 4G-201: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung	595
Abbildung 4G-202: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Diarrhö.....	595
Abbildung 4G-203: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dyspepsie	596
Abbildung 4G-204: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysphagie	596
Abbildung 4G-205: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aufstoßen	597
Abbildung 4G-206: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Flatulenz	597
Abbildung 4G-207: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastritis.....	598
Abbildung 4G-208: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastrointestinalblutung.....	598
Abbildung 4G-209: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastrooesophageale Refluxerkrankung.....	599
Abbildung 4G-210: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hämorrhoiden.....	599
Abbildung 4G-211: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Übelkeit	600
Abbildung 4G-212: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Obstruktion des Magens	600
Abbildung 4G-213: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Stomatitis.....	601
Abbildung 4G-214: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	601
Abbildung 4G-215: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Erbrechen.....	602
Abbildung 4G-216: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	602

Abbildung 4G-217: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Asthenie	603
Abbildung 4G-218: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Brustkorbschmerz.....	603
Abbildung 4G-219: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schüttelfrost.....	604
Abbildung 4G-220: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Todesfall	604
Abbildung 4G-221: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Erschöpfung.....	605
Abbildung 4G-222: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Grippeähnliche Erkrankung.....	605
Abbildung 4G-223: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Unwohlsein.....	606
Abbildung 4G-224: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schleimhautentzündung	606
Abbildung 4G-225: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ödem	607
Abbildung 4G-226: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ödem peripher	607
Abbildung 4G-227: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen.....	608
Abbildung 4G-228: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperbilirubinämie.....	608
Abbildung 4G-229: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Immunsystems.....	609
Abbildung 4G-230: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	609
Abbildung 4G-231: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bronchitis	610
Abbildung 4G-232: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT COVID-19	610
Abbildung 4G-233: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Grippe	611
Abbildung 4G-234: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Nasopharyngitis.....	611
Abbildung 4G-235: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Orale Candidose	612
Abbildung 4G-236: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Virusinfektion der Atemwege	612

Abbildung 4G-237: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Rhinitis	613
Abbildung 4G-238: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sepsis	613
Abbildung 4G-239: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Infektion der oberen Atemwege	614
Abbildung 4G-240: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Harnwegsinfektion	614
Abbildung 4G-241: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	615
Abbildung 4G-242: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sturz.....	615
Abbildung 4G-243: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Infusionsbedingte Reaktion	616
Abbildung 4G-244: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Alaninaminotransferase erhöht.....	616
Abbildung 4G-245: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aspartataminotransferase erhöht	617
Abbildung 4G-246: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bilirubin konjugiert erhöht	617
Abbildung 4G-247: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht.....	618
Abbildung 4G-248: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bilirubin im Blut erhöht	618
Abbildung 4G-249: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Kreatinin im Blut erhöht.....	619
Abbildung 4G-250: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht.....	619
Abbildung 4G-251: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Thyreotropin im Blut erhöht.....	620
Abbildung 4G-252: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Blutharnstoff erhöht.....	620
Abbildung 4G-253: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	621
Abbildung 4G-254: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hämoglobin erniedrigt.....	621
Abbildung 4G-255: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Lymphozytenzahl erniedrigt.....	622
Abbildung 4G-256: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Thrombozytenzahl vermindert	622

Abbildung 4G-257: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gesamtprotein erniedrigt	623
Abbildung 4G-258: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gewicht erniedrigt	623
Abbildung 4G-259: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gewicht erhöht	624
Abbildung 4G-260: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Leukozytenzahl erniedrigt	624
Abbildung 4G-261: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.....	625
Abbildung 4G-262: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Appetit vermindert.....	625
Abbildung 4G-263: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dehydratation	626
Abbildung 4G-264: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperglykämie	626
Abbildung 4G-265: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperkaliämie	627
Abbildung 4G-266: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperphosphatämie.....	627
Abbildung 4G-267: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperurikämie	628
Abbildung 4G-268: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypalbuminämie	628
Abbildung 4G-269: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypokalzämie.....	629
Abbildung 4G-270: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypochlorämie	629
Abbildung 4G-271: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypoglykämie	630
Abbildung 4G-272: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypokaliämie	630
Abbildung 4G-273: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypomagnesiämie	631
Abbildung 4G-274: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyponatriämie	631
Abbildung 4G-275: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypophosphatämie	632
Abbildung 4G-276: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypoproteinämie	632

Abbildung 4G-277: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	633
Abbildung 4G-278: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Arthralgie.....	633
Abbildung 4G-279: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Rückenschmerzen.....	634
Abbildung 4G-280: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Muskelspasmen	634
Abbildung 4G-281: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Muskelschwäche.....	635
Abbildung 4G-282: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Myalgie.....	635
Abbildung 4G-283: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schmerz in einer Extremität	636
Abbildung 4G-284: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	636
Abbildung 4G-285: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Nervensystems.....	637
Abbildung 4G-286: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schwindelgefühl	637
Abbildung 4G-287: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysästhesie	638
Abbildung 4G-288: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysgeusie	638
Abbildung 4G-289: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Kopfschmerzen.....	639
Abbildung 4G-290: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypoästhesie.....	639
Abbildung 4G-291: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Periphere Neuropathie	640
Abbildung 4G-292: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Neurotoxizität	640
Abbildung 4G-293: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Parästhesie	641
Abbildung 4G-294: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Periphere sensorische Neuropathie.....	641
Abbildung 4G-295: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Synkope	642

Abbildung 4G-296: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Geschmacksstörung	642
Abbildung 4G-297: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Psychiatrische Erkrankungen	643
Abbildung 4G-298: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Angst.....	643
Abbildung 4G-299: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Depression	644
Abbildung 4G-300: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schlaflosigkeit	644
Abbildung 4G-301: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	645
Abbildung 4G-302: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Akute Nierenschädigung	645
Abbildung 4G-303: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysurie	646
Abbildung 4G-304: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hämaturie	646
Abbildung 4G-305: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Nierenversagen	647
Abbildung 4G-306: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse.....	647
Abbildung 4G-307: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	648
Abbildung 4G-308: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Husten.....	648
Abbildung 4G-309: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dyspnö.....	649
Abbildung 4G-310: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Epistaxis	649
Abbildung 4G-311: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schluckauf	650
Abbildung 4G-312: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schmerzen im Oropharynx.....	650
Abbildung 4G-313: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Pleuraerguss.....	651
Abbildung 4G-314: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Husten mit Auswurf	651

Abbildung 4G-315: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Lungenembolie	652
Abbildung 4G-316: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Rhinorrhö.....	652
Abbildung 4G-317: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Alopezie.....	653
Abbildung 4G-318: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Trockene Haut	653
Abbildung 4G-319: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom.....	654
Abbildung 4G-320: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hauthyperpigmentierung.....	654
Abbildung 4G-321: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gefäßerkrankungen	655
Abbildung 4G-322: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Tiefe Venenthrombose	655
Abbildung 4G-323: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Embolie.....	656
Abbildung 4G-324: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypertonie	656
Abbildung 4G-325: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypotonie	657
Abbildung 4G-326: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Phlebitis	657
Abbildung 4G-327: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.....	658
Abbildung 4G-328: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Anämie	658
Abbildung 4G-329: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Febrile Neutropenie.....	659
Abbildung 4G-330: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Herzerkrankungen	659
Abbildung 4G-331: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	660
Abbildung 4G-332: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Abdominalschmerz.....	660
Abbildung 4G-333: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aszites	661

Abbildung 4G-334: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Diarrhö	661
Abbildung 4G-335: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysphagie.....	662
Abbildung 4G-336: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastrointestinalblutung	662
Abbildung 4G-337: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Übelkeit	663
Abbildung 4G-338: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Obstruktion des Magens.....	663
Abbildung 4G-339: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Erbrechen	664
Abbildung 4G-340: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.....	664
Abbildung 4G-341: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Todesfall.....	665
Abbildung 4G-342: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Fieber.....	665
Abbildung 4G-343: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen ...	666
Abbildung 4G-344: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	666
Abbildung 4G-345: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Pneumonie.....	667
Abbildung 4G-346: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sepsis.....	667
Abbildung 4G-347: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.....	668
Abbildung 4G-348: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Untersuchungen.....	668
Abbildung 4G-349: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.....	669
Abbildung 4G-350: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Appetit vermindert	669
Abbildung 4G-351: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dehydratation	670
Abbildung 4G-352: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypokaliämie	670

Abbildung 4G-353: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	671
Abbildung 4G-354: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen).....	671
Abbildung 4G-355: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Nervensystems	672
Abbildung 4G-356: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	672
Abbildung 4G-357: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Akute Nierenschädigung	673
Abbildung 4G-358: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.....	673
Abbildung 4G-359: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Pneumonitis.....	674
Abbildung 4G-360: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Lungenembolie.....	674
Abbildung 4G-361: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gefäßerkrankungen	675
Abbildung 4G-362: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	675
Abbildung 4G-363: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Anämie.....	676
Abbildung 4G-364: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Febrile Neutropenie	676
Abbildung 4G-365: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Neutropenie.....	677
Abbildung 4G-366: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Thrombozytopenie	677
Abbildung 4G-367: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Herzerkrankungen.....	678
Abbildung 4G-368: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	678
Abbildung 4G-369: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Abdominalschmerz	679
Abbildung 4G-370: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Aszites.....	679

Abbildung 4G-371: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Diarrhö	680
Abbildung 4G-372: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Dysphagie	680
Abbildung 4G-373: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Gastrointestinalblutung	681
Abbildung 4G-374: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Übelkeit.....	681
Abbildung 4G-375: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Stomatitis	682
Abbildung 4G-376: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Erbrechen	682
Abbildung 4G-377: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	683
Abbildung 4G-378: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Asthenie	683
Abbildung 4G-379: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Todesfall	684
Abbildung 4G-380: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Erschöpfung	684
Abbildung 4G-381: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Schleimhautentzündung	685
Abbildung 4G-382: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen	685
Abbildung 4G-383: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen.....	686
Abbildung 4G-384: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Pneumonie	686
Abbildung 4G-385: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Sepsis	687
Abbildung 4G-386: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	687
Abbildung 4G-387: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Alaninaminotransferase erhöht.....	688
Abbildung 4G-388: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Aspartataminotransferase erhöht.....	688

Abbildung 4G-389: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht.....	689
Abbildung 4G-390: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Bilirubin im Blut erhöht	689
Abbildung 4G-391: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	690
Abbildung 4G-392: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Lymphozytenzahl erniedrigt	690
Abbildung 4G-393: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Gewicht erniedrigt	691
Abbildung 4G-394: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Leukozytenzahl erniedrigt	691
Abbildung 4G-395: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.....	692
Abbildung 4G-396: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Appetit vermindert.....	692
Abbildung 4G-397: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Dehydratation.....	693
Abbildung 4G-398: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hyperglykämie.....	693
Abbildung 4G-399: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypalbuminämie.....	694
Abbildung 4G-400: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypokalzämie	694
Abbildung 4G-401: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypokaliämie.....	695
Abbildung 4G-402: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypomagnesiämie	695
Abbildung 4G-403: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hyponatriämie	696
Abbildung 4G-404: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypophosphatämie	696
Abbildung 4G-405: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen.....	697

Abbildung 4G-406: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen).....	697
Abbildung 4G-407: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Nervensystems	698
Abbildung 4G-408: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Periphere Neuropathie ..	698
Abbildung 4G-409: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Synkope	699
Abbildung 4G-410: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	699
Abbildung 4G-411: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Akute Nierenschädigung.....	700
Abbildung 4G-412: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	700
Abbildung 4G-413: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Lungenembolie	701
Abbildung 4G-414: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Gefäßerkrankungen...	701
Abbildung 4G-415: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypertonie	702

Anhang 4-G1: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anhang 4-G1.1: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 859)

Tabelle 4G-1: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 859)

Study: KEYNOTE 859 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy n (%)	Chemotherapy n (%)
Participants in population ^b	618	617
Status For Trial		
Discontinued	502 (81.2)	556 (90.1)
Death	490 (79.3)	543 (88.0)
Lost To Follow-Up	1 (0.2)	3 (0.5)
Withdrawal By Subject	11 (1.8)	10 (1.6)
Participants Ongoing	116 (18.8)	61 (9.9)
Status For Study Medication In Trial		
Started ^c	615	616
Completed	72 (11.7)	22 (3.6)
Discontinued	541 (88.0)	590 (95.8)
Adverse Event	84 (13.7)	72 (11.7)
Clinical Progression	67 (10.9)	70 (11.4)
Complete Response	4 (0.7)	1 (0.2)
Excluded Medication	0 (0.0)	1 (0.2)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	1 (0.2)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	7 (1.1)	6 (1.0)
Physician Decision	13 (2.1)	9 (1.5)
Progressive Disease	332 (54.0)	392 (63.6)
Protocol Violation	1 (0.2)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	33 (5.4)	38 (6.2)
Participants Ongoing	2 (0.3)	4 (0.6)
a: Database Cutoff Date: 22AUG2023		
b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS \geq 1		
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with CPS \geq 1		
CPS: Combined Positive Score		

Anhang 4-G1.2: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 590)

Tabelle 4G-2: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 590)

Study: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy n (%)	Chemotherapy n (%)
Participants in population ^b	37	43
Status For Trial		
Discontinued	30 (81.1)	38 (88.4)
Death	28 (75.7)	37 (86.0)
Physician Decision	1 (2.7)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	1 (2.7)	1 (2.3)
Participants Ongoing	7 (18.9)	5 (11.6)
Status For Study Medication In Trial		
Started ^c	35	41
Completed	4 (11.4)	0 (0.0)
Discontinued	31 (88.6)	41 (100.0)
Adverse Event	8 (22.9)	2 (4.9)
Clinical Progression	7 (20.0)	7 (17.1)
Complete Response	0 (0.0)	1 (2.4)
Physician Decision	0 (0.0)	3 (7.3)
Progressive Disease	16 (45.7)	27 (65.9)
Withdrawal By Subject	0 (0.0)	1 (2.4)
a: Database Cutoff Date: 09JUL2021		
b: Number of participants: intention-to-treat population with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, Siewert type I and CPS \geq 1		
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, Siewert type I and CPS \geq 1		
CPS: Combined Positive Score		

Anhang 4-G1.3: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 062)

Tabelle 4G-3: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 062)

Study: KEYNOTE 062 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy n (%)	Chemotherapy n (%)
Participants in population ^b	255	250
Status For Trial		
Discontinued	225 (88.2)	235 (94.0)
Death	208 (81.6)	220 (88.0)
Protocol Violation	1 (0.4)	0 (0.0)
Screen Failure	1 (0.4)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	15 (5.9)	15 (6.0)
Participants Ongoing	30 (11.8)	15 (6.0)
Status For Study Medication In Trial		
Started ^c	249	244
Completed	24 (9.6)	6 (2.5)
Discontinued	225 (90.4)	238 (97.5)
Adverse Event	37 (14.9)	31 (12.7)
Clinical Progression	41 (16.5)	47 (19.3)
Complete Response	1 (0.4)	0 (0.0)
Excluded Medication	4 (1.6)	4 (1.6)
Lost To Follow-Up	1 (0.4)	0 (0.0)
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.4)	1 (0.4)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (0.4)
Progressive Disease	115 (46.2)	133 (54.5)
Protocol Violation	1 (0.4)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	24 (9.6)	21 (8.6)
a: Database Cutoff Date: 19APR2021		
b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS \geq 1		
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with CPS \geq 1		
CPS: Combined Positive Score		

Anhang 4-G1.4: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – Meta-Analyse

Tabelle 4G-4: Charakterisierung der Teilpopulation mit PD-L1 CPS \geq 1 (Therapieabbrecher, Studienabbrecher) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Study: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapy n (%)	Chemotherapy n (%)
Participants in population ^b	910	910
Status For Trial		
Discontinued	757 (83.2)	829 (91.1)
Death	726 (79.8)	800 (87.9)
Lost To Follow-Up	1 (0.1)	3 (0.3)
Physician Decision	1 (0.1)	0 (0.0)
Protocol Violation	1 (0.1)	0 (0.0)
Screen Failure	1 (0.1)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	27 (3.0)	26 (2.9)
Participants Ongoing	153 (16.8)	81 (8.9)
Status For Study Medication In Trial		
Started ^c	899	901
Completed	100 (11.1)	28 (3.1)
Discontinued	797 (88.7)	869 (96.4)
Adverse Event	129 (14.3)	105 (11.7)
Clinical Progression	115 (12.8)	124 (13.8)
Complete Response	5 (0.6)	2 (0.2)
Excluded Medication	4 (0.4)	5 (0.6)
Lost To Follow-Up	1 (0.1)	1 (0.1)
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.1)	1 (0.1)
Non-Study Anti-Cancer Therapy	7 (0.8)	6 (0.7)
Physician Decision	13 (1.4)	13 (1.4)
Progressive Disease	463 (51.5)	552 (61.3)
Protocol Violation	2 (0.2)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	57 (6.3)	60 (6.7)
Participants Ongoing	2 (0.2)	4 (0.4)
a: Database Cutoff Date: 22AUG2023 (KEYNOTE 859), 19APR2021 (KEYNOTE 062), 09JUL2021 (KEYNOTE 590)		
b: Number of participants: intention-to-treat population with CPS \geq 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), intention-to-treat population with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, Siewert type I and CPS \geq 1 (KEYNOTE 590)		
c: Number of participants: all-participants-as-treated population with CPS \geq 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), all-participants-as-treated population with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, Siewert type I and CPS \geq 1 (KEYNOTE 590)		
CPS: Combined Positive Score		

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

Anhang 4-G2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 859)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22 und die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS für die Studie KEYNOTE 859 dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up).

Anhang 4-G2.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4G-5: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=598		Chemotherapy N=600		Total N=1198	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	598	(100.0)	600	(100.0)	1,198	(100.0)
	Completed	576	(96.3)	586	(97.7)	1,162	(97.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	576	(96.3)	586	(97.7)	1,162	(97.0)
	Not completed	22	(3.7)	14	(2.3)	36	(3.0)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Other	12	(2.0)	6	(1.0)	18	(1.5)
	With visit, no record	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 3	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	551	(92.1)	559	(93.2)	1,110	(92.7)
	Completed	529	(88.5)	536	(89.3)	1,065	(88.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	529	(96.0)	536	(95.9)	1,065	(95.9)
	Not completed	22	(3.7)	23	(3.8)	45	(3.8)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	8	(1.3)	4	(0.7)	12	(1.0)
	Participant in hospital or hospice	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Other	5	(0.8)	8	(1.3)	13	(1.1)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Missing by Design	47	(7.9)	41	(6.8)	88	(7.3)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

WEEK 6	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	14	(2.3)	17	(2.8)	31	(2.6)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	33	(5.5)	24	(4.0)	57	(4.8)
	Expected to Complete Questionnaires	522	(87.3)	532	(88.7)	1,054	(88.0)
	Completed	499	(83.4)	510	(85.0)	1,009	(84.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	499	(95.6)	510	(95.9)	1,009	(95.7)
	Not completed	23	(3.8)	22	(3.7)	45	(3.8)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	1	(0.2)	6	(0.5)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant refused for other reasons	6	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)
	Other	3	(0.5)	9	(1.5)	12	(1.0)
	With visit, no record	4	(0.7)	4	(0.7)	8	(0.7)
	Missing by Design	76	(12.7)	68	(11.3)	144	(12.0)
	Discontinued due to adverse event	14	(2.3)	15	(2.5)	29	(2.4)
	Discontinued due to clinical progression	6	(1.0)	8	(1.3)	14	(1.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to withdrawal by participant	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)	
Translation not available in participants language	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	
Participant died	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

WEEK 9	Visit not scheduled	45	(7.5)	35	(5.8)	80	(6.7)
	Expected to Complete Questionnaires	477	(79.8)	483	(80.5)	960	(80.1)
	Completed	449	(75.1)	448	(74.7)	897	(74.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	449	(94.1)	448	(92.8)	897	(93.4)
	Not completed	28	(4.7)	35	(5.8)	63	(5.3)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	4	(0.7)	5	(0.4)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	9	(1.5)	15	(1.3)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	7	(1.2)	10	(0.8)
	Other	11	(1.8)	6	(1.0)	17	(1.4)
	With visit, no record	3	(0.5)	7	(1.2)	10	(0.8)
	Missing by Design	121	(20.2)	117	(19.5)	238	(19.9)
	Discontinued due to adverse event	23	(3.8)	21	(3.5)	44	(3.7)
	Discontinued due to clinical progression	9	(1.5)	13	(2.2)	22	(1.8)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to progressive disease	11	(1.8)	10	(1.7)	21	(1.8)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to withdrawal by participant	12	(2.0)	7	(1.2)	19	(1.6)	
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	61	(10.2)	59	(9.8)	120	(10.0)	
WEEK 12	Expected to Complete Questionnaires	490	(81.9)	492	(82.0)	982	(82.0)
	Completed	463	(77.4)	466	(77.7)	929	(77.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	463	(94.5)	466	(94.7)	929	(94.6)

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

	Not completed	27	(4.5)	26	(4.3)	53	(4.4)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	4	(0.7)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	4	(0.7)	6	(0.5)
	Other	10	(1.7)	10	(1.7)	20	(1.7)
	With visit, no record	4	(0.7)	1	(0.2)	5	(0.4)
	Missing by Design	108	(18.1)	108	(18.0)	216	(18.0)
	Discontinued due to adverse event	28	(4.7)	28	(4.7)	56	(4.7)
	Discontinued due to clinical progression	12	(2.0)	16	(2.7)	28	(2.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to physician decision	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Discontinued due to progressive disease	21	(3.5)	21	(3.5)	42	(3.5)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	13	(2.2)	14	(2.3)	27	(2.3)
	Translation not available in participants language	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant died	4	(0.7)	7	(1.2)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	28	(4.7)	19	(3.2)	47	(3.9)
WEEK 18	Expected to Complete Questionnaires	463	(77.4)	453	(75.5)	916	(76.5)
	Completed	382	(63.9)	387	(64.5)	769	(64.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	382	(82.5)	387	(85.4)	769	(84.0)
	Not completed	81	(13.5)	66	(11.0)	147	(12.3)
	Participant did not complete due to disease under study	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Not completed due to site staff error	7	(1.2)	6	(1.0)	13	(1.1)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)

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

	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	5	(0.8)	10	(1.7)	15	(1.3)
	Other	12	(2.0)	13	(2.2)	25	(2.1)
	With visit, no record	49	(8.2)	31	(5.2)	80	(6.7)
	Missing by Design	135	(22.6)	147	(24.5)	282	(23.5)
	Discontinued due to adverse event	40	(6.7)	37	(6.2)	77	(6.4)
	Discontinued due to clinical progression	16	(2.7)	22	(3.7)	38	(3.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to physician decision	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Discontinued due to progressive disease	44	(7.4)	47	(7.8)	91	(7.6)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	18	(3.0)	19	(3.2)	37	(3.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	8	(1.3)	12	(2.0)	20	(1.7)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
WEEK 24	Expected to Complete Questionnaires	406	(67.9)	373	(62.2)	779	(65.0)
	Completed	335	(56.0)	315	(52.5)	650	(54.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	335	(82.5)	315	(84.5)	650	(83.4)
	Not completed	71	(11.9)	58	(9.7)	129	(10.8)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	7	(1.2)	6	(1.0)	13	(1.1)

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

	Other	13	(2.2)	12	(2.0)	25	(2.1)
	With visit, no record	41	(6.9)	30	(5.0)	71	(5.9)
	Missing by Design	192	(32.1)	227	(37.8)	419	(35.0)
	Discontinued due to adverse event	51	(8.5)	47	(7.8)	98	(8.2)
	Discontinued due to clinical progression	24	(4.0)	35	(5.8)	59	(4.9)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Discontinued due to physician decision	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Discontinued due to progressive disease	71	(11.9)	103	(17.2)	174	(14.5)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	20	(3.3)	23	(3.8)	43	(3.6)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	7	(1.2)	7	(1.2)	14	(1.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	11	(1.8)	6	(1.0)	17	(1.4)
WEEK 30	Expected to Complete Questionnaires	330	(55.2)	301	(50.2)	631	(52.7)
	Completed	286	(47.8)	252	(42.0)	538	(44.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	286	(86.7)	252	(83.7)	538	(85.3)
	Not completed	44	(7.4)	49	(8.2)	93	(7.8)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	6	(1.0)	7	(0.6)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	7	(1.2)	12	(1.0)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	9	(1.5)	12	(1.0)
	Other	13	(2.2)	6	(1.0)	19	(1.6)
	With visit, no record	19	(3.2)	18	(3.0)	37	(3.1)
	Missing by Design	268	(44.8)	299	(49.8)	567	(47.3)
	Discontinued due to adverse event	57	(9.5)	57	(9.5)	114	(9.5)

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

	Discontinued due to clinical progression	37	(6.2)	42	(7.0)	79	(6.6)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(0.5)	3	(0.5)	6	(0.5)
	Discontinued due to physician decision	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to progressive disease	133	(22.2)	156	(26.0)	289	(24.1)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	21	(3.5)	25	(4.2)	46	(3.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(1.3)	7	(1.2)	15	(1.3)
WEEK 36	Expected to Complete Questionnaires	270	(45.2)	228	(38.0)	498	(41.6)
	Completed	234	(39.1)	195	(32.5)	429	(35.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	234	(86.7)	195	(85.5)	429	(86.1)
	Not completed	36	(6.0)	33	(5.5)	69	(5.8)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Other	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	With visit, no record	14	(2.3)	13	(2.2)	27	(2.3)
	Missing by Design	328	(54.8)	372	(62.0)	700	(58.4)
	Discontinued due to adverse event	64	(10.7)	59	(9.8)	123	(10.3)
	Discontinued due to clinical progression	41	(6.9)	51	(8.5)	92	(7.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)

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

WEEK 42	Discontinued due to physician decision	6	(1.0)	7	(1.2)	13	(1.1)
	Discontinued due to progressive disease	178	(29.8)	219	(36.5)	397	(33.1)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	23	(3.8)	28	(4.7)	51	(4.3)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(1.3)	2	(0.3)	10	(0.8)
	Expected to Complete Questionnaires	236	(39.5)	167	(27.8)	403	(33.6)
	Completed	200	(33.4)	148	(24.7)	348	(29.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	200	(84.7)	148	(88.6)	348	(86.4)
	Not completed	36	(6.0)	19	(3.2)	55	(4.6)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	4	(0.7)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	10	(1.7)	7	(1.2)	17	(1.4)
	With visit, no record	20	(3.3)	5	(0.8)	25	(2.1)
	Missing by Design	362	(60.5)	433	(72.2)	795	(66.4)
	Discontinued due to adverse event	70	(11.7)	62	(10.3)	132	(11.0)
	Discontinued due to clinical progression	47	(7.9)	53	(8.8)	100	(8.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
Discontinued due to physician decision	6	(1.0)	7	(1.2)	13	(1.1)	
Discontinued due to progressive disease	204	(34.1)	272	(45.3)	476	(39.7)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Discontinued due to withdrawal by participant	23	(3.8)	29	(4.8)	52	(4.3)	

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

WEEK 48	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Expected to Complete Questionnaires	196	(32.8)	125	(20.8)	321	(26.8)
	Completed	177	(29.6)	110	(18.3)	287	(24.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	177	(90.3)	110	(88.0)	287	(89.4)
	Not completed	19	(3.2)	15	(2.5)	34	(2.8)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	8	(1.3)	5	(0.8)	13	(1.1)
	With visit, no record	7	(1.2)	9	(1.5)	16	(1.3)
	Missing by Design	402	(67.2)	475	(79.2)	877	(73.2)
	Discontinued due to adverse event	72	(12.0)	65	(10.8)	137	(11.4)
	Discontinued due to clinical progression	50	(8.4)	54	(9.0)	104	(8.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	235	(39.3)	308	(51.3)	543	(45.3)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.3)	30	(5.0)	56	(4.7)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(1.0)	2	(0.3)	8	(0.7)

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

WEEK 54	Expected to Complete Questionnaires	166	(27.8)	99	(16.5)	265	(22.1)
	Completed	144	(24.1)	90	(15.0)	234	(19.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	144	(86.7)	90	(90.9)	234	(88.3)
	Not completed	22	(3.7)	9	(1.5)	31	(2.6)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	1	(0.2)	4	(0.7)	5	(0.4)
	With visit, no record	15	(2.5)	3	(0.5)	18	(1.5)
	Missing by Design	432	(72.2)	501	(83.5)	933	(77.9)
	Discontinued due to adverse event	75	(12.5)	67	(11.2)	142	(11.9)
	Discontinued due to clinical progression	56	(9.4)	57	(9.5)	113	(9.4)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	260	(43.5)	328	(54.7)	588	(49.1)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.3)	31	(5.2)	57	(4.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
WEEK 60	Expected to Complete Questionnaires	152	(25.4)	84	(14.0)	236	(19.7)
	Completed	135	(22.6)	66	(11.0)	201	(16.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	135	(88.8)	66	(78.6)	201	(85.2)
	Not completed	17	(2.8)	18	(3.0)	35	(2.9)

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

	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	3	(0.5)	8	(0.7)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	7	(1.2)	4	(0.7)	11	(0.9)
	With visit, no record	4	(0.7)	9	(1.5)	13	(1.1)
	Missing by Design	446	(74.6)	516	(86.0)	962	(80.3)
	Discontinued due to adverse event	75	(12.5)	66	(11.0)	141	(11.8)
	Discontinued due to clinical progression	59	(9.9)	58	(9.7)	117	(9.8)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	269	(45.0)	344	(57.3)	613	(51.2)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.3)	31	(5.2)	57	(4.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
WEEK 66	Expected to Complete Questionnaires	133	(22.2)	70	(11.7)	203	(16.9)
	Completed	119	(19.9)	65	(10.8)	184	(15.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	119	(89.5)	65	(92.9)	184	(90.6)
	Not completed	14	(2.3)	5	(0.8)	19	(1.6)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	With visit, no record	7	(1.2)	3	(0.5)	10	(0.8)
	Missing by Design	465	(77.8)	530	(88.3)	995	(83.1)
	Discontinued due to adverse event	76	(12.7)	68	(11.3)	144	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	59	(9.9)	63	(10.5)	122	(10.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	284	(47.5)	350	(58.3)	634	(52.9)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	33	(5.5)	60	(5.0)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
WEEK 72	Expected to Complete Questionnaires	126	(21.1)	57	(9.5)	183	(15.3)
	Completed	114	(19.1)	51	(8.5)	165	(13.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	114	(90.5)	51	(89.5)	165	(90.2)
	Not completed	12	(2.0)	6	(1.0)	18	(1.5)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Other	6	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)

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

	With visit, no record	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Missing by Design	472	(78.9)	543	(90.5)	1,015	(84.7)
	Discontinued due to adverse event	79	(13.2)	69	(11.5)	148	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	60	(10.0)	63	(10.5)	123	(10.3)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	289	(48.3)	360	(60.0)	649	(54.2)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	34	(5.7)	61	(5.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
WEEK 78	Expected to Complete Questionnaires	120	(20.1)	52	(8.7)	172	(14.4)
	Completed	104	(17.4)	44	(7.3)	148	(12.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	104	(86.7)	44	(84.6)	148	(86.0)
	Not completed	16	(2.7)	8	(1.3)	24	(2.0)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Other	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	With visit, no record	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	Missing by Design	478	(79.9)	548	(91.3)	1,026	(85.6)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.4)	69	(11.5)	149	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	61	(10.2)	64	(10.7)	125	(10.4)

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

	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	294	(49.2)	363	(60.5)	657	(54.8)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	34	(5.7)	61	(5.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
WEEK 84	Expected to Complete Questionnaires	113	(18.9)	42	(7.0)	155	(12.9)
	Completed	96	(16.1)	36	(6.0)	132	(11.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	96	(85.0)	36	(85.7)	132	(85.2)
	Not completed	17	(2.8)	6	(1.0)	23	(1.9)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Other	3	(0.5)	3	(0.5)	6	(0.5)
	With visit, no record	11	(1.8)	2	(0.3)	13	(1.1)
	Missing by Design	485	(81.1)	558	(93.0)	1,043	(87.1)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.4)	69	(11.5)	149	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	61	(10.2)	65	(10.8)	126	(10.5)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)

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

WEEK 90	Discontinued due to progressive disease	299	(50.0)	371	(61.8)	670	(55.9)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	28	(4.7)	34	(5.7)	62	(5.2)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	102	(17.1)	40	(6.7)	142	(11.9)
	Completed	89	(14.9)	33	(5.5)	122	(10.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	89	(87.3)	33	(82.5)	122	(85.9)
	Not completed	13	(2.2)	7	(1.2)	20	(1.7)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	With visit, no record	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Missing by Design	496	(82.9)	560	(93.3)	1,056	(88.1)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.4)	69	(11.5)	149	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	63	(10.5)	65	(10.8)	128	(10.7)
	Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
Discontinued due to progressive disease	306	(51.2)	374	(62.3)	680	(56.8)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Discontinued due to withdrawal by participant	29	(4.8)	34	(5.7)	63	(5.3)	
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

WEEK 96	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	97	(16.2)	31	(5.2)	128	(10.7)
	Completed	84	(14.0)	23	(3.8)	107	(8.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	84	(86.6)	23	(74.2)	107	(83.6)
	Not completed	13	(2.2)	8	(1.3)	21	(1.8)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	With visit, no record	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	Missing by Design	501	(83.8)	569	(94.8)	1,070	(89.3)
	Discontinued due to adverse event	81	(13.5)	69	(11.5)	150	(12.5)
	Discontinued due to clinical progression	63	(10.5)	66	(11.0)	129	(10.8)
	Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
Discontinued due to progressive disease	310	(51.8)	380	(63.3)	690	(57.6)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Discontinued due to withdrawal by participant	29	(4.8)	34	(5.7)	63	(5.3)	
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)	
WEEK 102	Expected to Complete Questionnaires	90	(15.1)	28	(4.7)	118	(9.8)

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

Completed	80	(13.4)	25	(4.2)	105	(8.8)
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	80	(88.9)	25	(89.3)	105	(89.0)
Not completed	10	(1.7)	3	(0.5)	13	(1.1)
Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Not completed due to site staff error	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
Participant in hospital or hospice	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Other	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
With visit, no record	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
Missing by Design	508	(84.9)	572	(95.3)	1,080	(90.2)
Discontinued due to adverse event	81	(13.5)	69	(11.5)	150	(12.5)
Discontinued due to clinical progression	63	(10.5)	66	(11.0)	129	(10.8)
Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
Discontinued due to progressive disease	313	(52.3)	385	(64.2)	698	(58.3)
Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Discontinued due to withdrawal by participant	30	(5.0)	34	(5.7)	64	(5.3)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant died	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visit not reached	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visit not scheduled	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 22AUG2023

Anhang 4-G2.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22

Tabelle 4G-6: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=594		Chemotherapy N=593		Total N=1187	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	569	(95.8)	564	(95.1)	1,133	(95.5)
	Completed	546	(91.9)	546	(92.1)	1,092	(92.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	546	(96.0)	546	(96.8)	1,092	(96.4)
	Not completed	23	(3.9)	18	(3.0)	41	(3.5)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	5	(0.8)	11	(0.9)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Other	12	(2.0)	9	(1.5)	21	(1.8)
	With visit, no record	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Missing by Design	25	(4.2)	29	(4.9)	54	(4.5)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Translation not available in participants language	25	(4.2)	29	(4.9)	54	(4.5)

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

WEEK 3	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	528	(88.9)	528	(89.0)	1,056	(89.0)
	Completed	503	(84.7)	504	(85.0)	1,007	(84.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	503	(95.3)	504	(95.5)	1,007	(95.4)
	Not completed	25	(4.2)	24	(4.0)	49	(4.1)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	8	(1.3)	3	(0.5)	11	(0.9)
	Participant in hospital or hospice	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Other	8	(1.3)	10	(1.7)	18	(1.5)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Missing by Design	66	(11.1)	65	(11.0)	131	(11.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Translation not available in participants language	20	(3.4)	26	(4.4)	46	(3.9)	
Participant died	13	(2.2)	16	(2.7)	29	(2.4)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	33	(5.6)	23	(3.9)	56	(4.7)	
Expected to Complete Questionnaires	508	(85.5)	506	(85.3)	1,014	(85.4)	
Completed	481	(81.0)	483	(81.5)	964	(81.2)	
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	481	(94.7)	483	(95.5)	964	(95.1)	
WEEK 6							

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

	Not completed	27	(4.5)	23	(3.9)	50	(4.2)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	1	(0.2)	6	(0.5)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant refused for other reasons	7	(1.2)	0	(0.0)	7	(0.6)
	Other	6	(1.0)	11	(1.9)	17	(1.4)
	With visit, no record	4	(0.7)	4	(0.7)	8	(0.7)
	Missing by Design	86	(14.5)	87	(14.7)	173	(14.6)
	Discontinued due to adverse event	13	(2.2)	15	(2.5)	28	(2.4)
	Discontinued due to clinical progression	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to withdrawal by participant	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Translation not available in participants language	12	(2.0)	23	(3.9)	35	(2.9)
	Participant died	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	45	(7.6)	34	(5.7)	79	(6.7)
WEEK 9	Expected to Complete Questionnaires	460	(77.4)	469	(79.1)	929	(78.3)
	Completed	431	(72.6)	432	(72.8)	863	(72.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	431	(93.7)	432	(92.1)	863	(92.9)
	Not completed	29	(4.9)	37	(6.2)	66	(5.6)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	4	(0.7)	5	(0.4)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	9	(1.5)	15	(1.3)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

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

WEEK 12	Participant did not complete due to side effects of treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	7	(1.2)	11	(0.9)
	Other	11	(1.9)	8	(1.3)	19	(1.6)
	With visit, no record	3	(0.5)	7	(1.2)	10	(0.8)
	Missing by Design	134	(22.6)	124	(20.9)	258	(21.7)
	Discontinued due to adverse event	22	(3.7)	21	(3.5)	43	(3.6)
	Discontinued due to clinical progression	8	(1.3)	10	(1.7)	18	(1.5)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to progressive disease	11	(1.9)	9	(1.5)	20	(1.7)
	Discontinued due to withdrawal by participant	12	(2.0)	7	(1.2)	19	(1.6)
	Translation not available in participants language	15	(2.5)	13	(2.2)	28	(2.4)
	Participant died	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	61	(10.3)	57	(9.6)	118	(9.9)
	Expected to Complete Questionnaires	475	(80.0)	476	(80.3)	951	(80.1)
	Completed	446	(75.1)	448	(75.5)	894	(75.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	446	(93.9)	448	(94.1)	894	(94.0)
	Not completed	29	(4.9)	28	(4.7)	57	(4.8)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	5	(0.8)	8	(0.7)
	Participant in hospital or hospice	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	4	(0.7)	7	(0.6)
	Other	11	(1.9)	12	(2.0)	23	(1.9)
	With visit, no record	4	(0.7)	1	(0.2)	5	(0.4)
	Missing by Design	119	(20.0)	117	(19.7)	236	(19.9)
	Discontinued due to adverse event	27	(4.5)	28	(4.7)	55	(4.6)

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

WEEK 18	Discontinued due to clinical progression	11	(1.9)	13	(2.2)	24	(2.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to physician decision	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Discontinued due to progressive disease	21	(3.5)	20	(3.4)	41	(3.5)
	Discontinued due to withdrawal by participant	13	(2.2)	14	(2.4)	27	(2.3)
	Translation not available in participants language	14	(2.4)	13	(2.2)	27	(2.3)
	Participant died	4	(0.7)	7	(1.2)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	28	(4.7)	19	(3.2)	47	(4.0)
	Expected to Complete Questionnaires	457	(76.9)	442	(74.5)	899	(75.7)
	Completed	373	(62.8)	375	(63.2)	748	(63.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	373	(81.6)	375	(84.8)	748	(83.2)
	Not completed	84	(14.1)	67	(11.3)	151	(12.7)
	Participant did not complete due to disease under study	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Not completed due to site staff error	7	(1.2)	8	(1.3)	15	(1.3)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	5	(0.8)	10	(1.7)	15	(1.3)
	Other	15	(2.5)	12	(2.0)	27	(2.3)
	With visit, no record	49	(8.2)	31	(5.2)	80	(6.7)
	Missing by Design	137	(23.1)	151	(25.5)	288	(24.3)
	Discontinued due to adverse event	39	(6.6)	37	(6.2)	76	(6.4)
	Discontinued due to clinical progression	15	(2.5)	19	(3.2)	34	(2.9)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to physician decision	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Discontinued due to progressive disease	44	(7.4)	46	(7.8)	90	(7.6)
Discontinued due to withdrawal by participant	18	(3.0)	19	(3.2)	37	(3.1)	

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

	Translation not available in participants language	5	(0.8)	9	(1.5)	14	(1.2)
	Participant died	7	(1.2)	12	(2.0)	19	(1.6)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
WEEK 24	Expected to Complete Questionnaires	405	(68.2)	371	(62.6)	776	(65.4)
	Completed	331	(55.7)	311	(52.4)	642	(54.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	331	(81.7)	311	(83.8)	642	(82.7)
	Not completed	74	(12.5)	60	(10.1)	134	(11.3)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	9	(1.5)	7	(1.2)	16	(1.3)
	Other	14	(2.4)	13	(2.2)	27	(2.3)
	With visit, no record	41	(6.9)	30	(5.1)	71	(6.0)
	Missing by Design	189	(31.8)	222	(37.4)	411	(34.6)
	Discontinued due to adverse event	50	(8.4)	47	(7.9)	97	(8.2)
	Discontinued due to clinical progression	23	(3.9)	32	(5.4)	55	(4.6)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Discontinued due to physician decision	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Discontinued due to progressive disease	70	(11.8)	101	(17.0)	171	(14.4)
	Discontinued due to withdrawal by participant	20	(3.4)	22	(3.7)	42	(3.5)
	Translation not available in participants language	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Participant died	7	(1.2)	7	(1.2)	14	(1.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	11	(1.9)	6	(1.0)	17	(1.4)
WEEK 30	Expected to Complete Questionnaires	330	(55.6)	301	(50.8)	631	(53.2)
	Completed	285	(48.0)	251	(42.3)	536	(45.2)

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

	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	285	(86.4)	251	(83.4)	536	(84.9)
	Not completed	45	(7.6)	50	(8.4)	95	(8.0)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	6	(1.0)	7	(0.6)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	7	(1.2)	12	(1.0)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	9	(1.5)	12	(1.0)
	Other	14	(2.4)	7	(1.2)	21	(1.8)
	With visit, no record	19	(3.2)	18	(3.0)	37	(3.1)
	Missing by Design	264	(44.4)	292	(49.2)	556	(46.8)
	Discontinued due to adverse event	56	(9.4)	57	(9.6)	113	(9.5)
	Discontinued due to clinical progression	36	(6.1)	39	(6.6)	75	(6.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(0.5)	3	(0.5)	6	(0.5)
	Discontinued due to physician decision	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to progressive disease	132	(22.2)	154	(26.0)	286	(24.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	21	(3.5)	24	(4.0)	45	(3.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(1.3)	7	(1.2)	15	(1.3)
WEEK 36	Expected to Complete Questionnaires	270	(45.5)	228	(38.4)	498	(42.0)
	Completed	234	(39.4)	194	(32.7)	428	(36.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	234	(86.7)	194	(85.1)	428	(85.9)
	Not completed	36	(6.1)	34	(5.7)	70	(5.9)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)

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

	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Other	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	With visit, no record	14	(2.4)	13	(2.2)	27	(2.3)
	Missing by Design	324	(54.5)	365	(61.6)	689	(58.0)
	Discontinued due to adverse event	63	(10.6)	59	(9.9)	122	(10.3)
	Discontinued due to clinical progression	40	(6.7)	48	(8.1)	88	(7.4)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Discontinued due to physician decision	6	(1.0)	7	(1.2)	13	(1.1)
	Discontinued due to progressive disease	177	(29.8)	217	(36.6)	394	(33.2)
	Discontinued due to withdrawal by participant	23	(3.9)	27	(4.6)	50	(4.2)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(1.3)	2	(0.3)	10	(0.8)
WEEK 42	Expected to Complete Questionnaires	236	(39.7)	167	(28.2)	403	(34.0)
	Completed	200	(33.7)	148	(25.0)	348	(29.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	200	(84.7)	148	(88.6)	348	(86.4)
	Not completed	36	(6.1)	19	(3.2)	55	(4.6)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	4	(0.7)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	10	(1.7)	7	(1.2)	17	(1.4)
	With visit, no record	20	(3.4)	5	(0.8)	25	(2.1)
	Missing by Design	358	(60.3)	426	(71.8)	784	(66.0)

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

WEEK 48	Discontinued due to adverse event	69	(11.6)	62	(10.5)	131	(11.0)
	Discontinued due to clinical progression	46	(7.7)	50	(8.4)	96	(8.1)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	6	(1.0)	7	(1.2)	13	(1.1)
	Discontinued due to progressive disease	203	(34.2)	270	(45.5)	473	(39.8)
	Discontinued due to withdrawal by participant	23	(3.9)	28	(4.7)	51	(4.3)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Expected to Complete Questionnaires	196	(33.0)	125	(21.1)	321	(27.0)
	Completed	177	(29.8)	109	(18.4)	286	(24.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	177	(90.3)	109	(87.2)	286	(89.1)
	Not completed	19	(3.2)	16	(2.7)	35	(2.9)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	8	(1.3)	6	(1.0)	14	(1.2)
	With visit, no record	7	(1.2)	9	(1.5)	16	(1.3)
	Missing by Design	398	(67.0)	468	(78.9)	866	(73.0)
	Discontinued due to adverse event	71	(12.0)	65	(11.0)	136	(11.5)
	Discontinued due to clinical progression	49	(8.2)	51	(8.6)	100	(8.4)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
Discontinued due to progressive disease	234	(39.4)	306	(51.6)	540	(45.5)	

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

WEEK 54	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.4)	29	(4.9)	55	(4.6)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(1.0)	2	(0.3)	8	(0.7)
	Expected to Complete Questionnaires	166	(27.9)	99	(16.7)	265	(22.3)
	Completed	144	(24.2)	90	(15.2)	234	(19.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	144	(86.7)	90	(90.9)	234	(88.3)
	Not completed	22	(3.7)	9	(1.5)	31	(2.6)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	1	(0.2)	4	(0.7)	5	(0.4)
	With visit, no record	15	(2.5)	3	(0.5)	18	(1.5)
	Missing by Design	428	(72.1)	494	(83.3)	922	(77.7)
	Discontinued due to adverse event	74	(12.5)	67	(11.3)	141	(11.9)
	Discontinued due to clinical progression	55	(9.3)	54	(9.1)	109	(9.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)	
Discontinued due to progressive disease	259	(43.6)	326	(55.0)	585	(49.3)	
Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.4)	30	(5.1)	56	(4.7)	
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)	
WEEK 60	Expected to Complete Questionnaires	152	(25.6)	84	(14.2)	236	(19.9)

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

	Completed	135	(22.7)	65	(11.0)	200	(16.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	135	(88.8)	65	(77.4)	200	(84.7)
	Not completed	17	(2.9)	19	(3.2)	36	(3.0)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	3	(0.5)	8	(0.7)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	7	(1.2)	4	(0.7)	11	(0.9)
	With visit, no record	4	(0.7)	9	(1.5)	13	(1.1)
	Missing by Design	442	(74.4)	509	(85.8)	951	(80.1)
	Discontinued due to adverse event	74	(12.5)	66	(11.1)	140	(11.8)
	Discontinued due to clinical progression	58	(9.8)	55	(9.3)	113	(9.5)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	268	(45.1)	342	(57.7)	610	(51.4)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.4)	30	(5.1)	56	(4.7)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
WEEK 66	Expected to Complete Questionnaires	133	(22.4)	70	(11.8)	203	(17.1)
	Completed	119	(20.0)	65	(11.0)	184	(15.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	119	(89.5)	65	(92.9)	184	(90.6)
	Not completed	14	(2.4)	5	(0.8)	19	(1.6)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	With visit, no record	7	(1.2)	3	(0.5)	10	(0.8)
	Missing by Design	461	(77.6)	523	(88.2)	984	(82.9)
	Discontinued due to adverse event	75	(12.6)	68	(11.5)	143	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	58	(9.8)	60	(10.1)	118	(9.9)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	283	(47.6)	348	(58.7)	631	(53.2)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	32	(5.4)	59	(5.0)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
WEEK 72	Expected to Complete Questionnaires	126	(21.2)	57	(9.6)	183	(15.4)
	Completed	114	(19.2)	51	(8.6)	165	(13.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	114	(90.5)	51	(89.5)	165	(90.2)
	Not completed	12	(2.0)	6	(1.0)	18	(1.5)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Other	6	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)
	With visit, no record	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)

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

	Missing by Design	468	(78.8)	536	(90.4)	1,004	(84.6)
	Discontinued due to adverse event	78	(13.1)	69	(11.6)	147	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	59	(9.9)	60	(10.1)	119	(10.0)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	288	(48.5)	358	(60.4)	646	(54.4)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	33	(5.6)	60	(5.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
WEEK 78	Expected to Complete Questionnaires	120	(20.2)	52	(8.8)	172	(14.5)
	Completed	101	(17.0)	44	(7.4)	145	(12.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	101	(84.2)	44	(84.6)	145	(84.3)
	Not completed	19	(3.2)	8	(1.3)	27	(2.3)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	7	(1.2)	3	(0.5)	10	(0.8)
	With visit, no record	7	(1.2)	3	(0.5)	10	(0.8)
	Missing by Design	474	(79.8)	541	(91.2)	1,015	(85.5)
	Discontinued due to adverse event	79	(13.3)	69	(11.6)	148	(12.5)
	Discontinued due to clinical progression	60	(10.1)	61	(10.3)	121	(10.2)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)

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

WEEK 84	Discontinued due to progressive disease	293	(49.3)	361	(60.9)	654	(55.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	33	(5.6)	60	(5.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	113	(19.0)	42	(7.1)	155	(13.1)
	Completed	96	(16.2)	36	(6.1)	132	(11.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	96	(85.0)	36	(85.7)	132	(85.2)
	Not completed	17	(2.9)	6	(1.0)	23	(1.9)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Other	3	(0.5)	3	(0.5)	6	(0.5)
	With visit, no record	11	(1.9)	2	(0.3)	13	(1.1)
	Missing by Design	481	(81.0)	551	(92.9)	1,032	(86.9)
	Discontinued due to adverse event	79	(13.3)	69	(11.6)	148	(12.5)
	Discontinued due to clinical progression	60	(10.1)	62	(10.5)	122	(10.3)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	298	(50.2)	369	(62.2)	667	(56.2)
	Discontinued due to withdrawal by participant	28	(4.7)	33	(5.6)	61	(5.1)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)	

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

WEEK 90	Expected to Complete Questionnaires	102	(17.2)	40	(6.7)	142	(12.0)
	Completed	89	(15.0)	33	(5.6)	122	(10.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	89	(87.3)	33	(82.5)	122	(85.9)
	Not completed	13	(2.2)	7	(1.2)	20	(1.7)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	With visit, no record	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Missing by Design	492	(82.8)	553	(93.3)	1,045	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	79	(13.3)	69	(11.6)	148	(12.5)
	Discontinued due to clinical progression	62	(10.4)	62	(10.5)	124	(10.4)
	Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
	Discontinued due to progressive disease	305	(51.3)	372	(62.7)	677	(57.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	29	(4.9)	33	(5.6)	62	(5.2)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)	
WEEK 96	Expected to Complete Questionnaires	97	(16.3)	31	(5.2)	128	(10.8)
	Completed	84	(14.1)	23	(3.9)	107	(9.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	84	(86.6)	23	(74.2)	107	(83.6)
	Not completed	13	(2.2)	8	(1.3)	21	(1.8)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Not completed due to site staff error	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)	

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

	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	With visit, no record	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	Missing by Design	497	(83.7)	562	(94.8)	1,059	(89.2)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.5)	69	(11.6)	149	(12.6)
	Discontinued due to clinical progression	62	(10.4)	63	(10.6)	125	(10.5)
	Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
	Discontinued due to progressive disease	309	(52.0)	378	(63.7)	687	(57.9)
	Discontinued due to withdrawal by participant	29	(4.9)	33	(5.6)	62	(5.2)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)
WEEK 102	Expected to Complete Questionnaires	90	(15.2)	28	(4.7)	118	(9.9)
	Completed	78	(13.1)	25	(4.2)	103	(8.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	78	(86.7)	25	(89.3)	103	(87.3)
	Not completed	12	(2.0)	3	(0.5)	15	(1.3)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
WEEK 102	Other	4	(0.7)	1	(0.2)	5	(0.4)

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

With visit, no record	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
Missing by Design	504	(84.8)	565	(95.3)	1,069	(90.1)
Discontinued due to adverse event	80	(13.5)	69	(11.6)	149	(12.6)
Discontinued due to clinical progression	62	(10.4)	63	(10.6)	125	(10.5)
Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
Discontinued due to progressive disease	312	(52.5)	383	(64.6)	695	(58.6)
Discontinued due to withdrawal by participant	30	(5.1)	33	(5.6)	63	(5.3)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant died	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visit not reached	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visit not scheduled	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 22AUG2023

Anhang 4-G2.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

Tabelle 4G-7: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS (KEYNOTE 859)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=598		Chemotherapy N=600		Total N=1198	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	598	(100.0)	600	(100.0)	1,198	(100.0)
	Completed	580	(97.0)	587	(97.8)	1,167	(97.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	580	(97.0)	587	(97.8)	1,167	(97.4)
	Not completed	18	(3.0)	13	(2.2)	31	(2.6)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Other	9	(1.5)	6	(1.0)	15	(1.3)
	With visit, no record	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 3	Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	551	(92.1)	559	(93.2)	1,110	(92.7)
	Completed	530	(88.6)	536	(89.3)	1,066	(89.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	530	(96.2)	536	(95.9)	1,066	(96.0)
	Not completed	21	(3.5)	23	(3.8)	44	(3.7)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	7	(1.2)	4	(0.7)	11	(0.9)
	Participant in hospital or hospice	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Other	5	(0.8)	8	(1.3)	13	(1.1)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Missing by Design	47	(7.9)	41	(6.8)	88	(7.3)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to withdrawal by participant	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	14	(2.3)	17	(2.8)	31	(2.6)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

	Visit not scheduled	33	(5.5)	24	(4.0)	57	(4.8)
	Expected to Complete Questionnaires	522	(87.3)	532	(88.7)	1,054	(88.0)
	Completed	501	(83.8)	510	(85.0)	1,011	(84.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	501	(96.0)	510	(95.9)	1,011	(95.9)
	Not completed	21	(3.5)	22	(3.7)	43	(3.6)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant refused for other reasons	6	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)
	Other	3	(0.5)	9	(1.5)	12	(1.0)
	With visit, no record	4	(0.7)	4	(0.7)	8	(0.7)
	Missing by Design	76	(12.7)	68	(11.3)	144	(12.0)
	Discontinued due to adverse event	14	(2.3)	15	(2.5)	29	(2.4)
	Discontinued due to clinical progression	6	(1.0)	8	(1.3)	14	(1.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant died	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	45	(7.5)	35	(5.8)	80	(6.7)
WEEK 9	Expected to Complete Questionnaires	477	(79.8)	483	(80.5)	960	(80.1)
	Completed	451	(75.4)	450	(75.0)	901	(75.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	451	(94.5)	450	(93.2)	901	(93.9)

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

	Not completed	26	(4.3)	33	(5.5)	59	(4.9)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	4	(0.7)	5	(0.4)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	8	(1.3)	14	(1.2)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	6	(1.0)	9	(0.8)
	Other	9	(1.5)	6	(1.0)	15	(1.3)
	With visit, no record	3	(0.5)	7	(1.2)	10	(0.8)
	Missing by Design	121	(20.2)	117	(19.5)	238	(19.9)
	Discontinued due to adverse event	23	(3.8)	21	(3.5)	44	(3.7)
	Discontinued due to clinical progression	9	(1.5)	13	(2.2)	22	(1.8)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to progressive disease	11	(1.8)	10	(1.7)	21	(1.8)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	12	(2.0)	7	(1.2)	19	(1.6)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	61	(10.2)	59	(9.8)	120	(10.0)
WEEK 12	Expected to Complete Questionnaires	490	(81.9)	492	(82.0)	982	(82.0)
	Completed	463	(77.4)	466	(77.7)	929	(77.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	463	(94.5)	466	(94.7)	929	(94.6)
	Not completed	27	(4.5)	26	(4.3)	53	(4.4)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	4	(0.7)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)

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

	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	4	(0.7)	6	(0.5)
	Other	10	(1.7)	10	(1.7)	20	(1.7)
	With visit, no record	4	(0.7)	1	(0.2)	5	(0.4)
	Missing by Design	108	(18.1)	108	(18.0)	216	(18.0)
	Discontinued due to adverse event	28	(4.7)	28	(4.7)	56	(4.7)
	Discontinued due to clinical progression	12	(2.0)	16	(2.7)	28	(2.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 18	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to physician decision	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Discontinued due to progressive disease	21	(3.5)	21	(3.5)	42	(3.5)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	13	(2.2)	14	(2.3)	27	(2.3)
	Translation not available in participants language	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant died	4	(0.7)	7	(1.2)	11	(0.9)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	28	(4.7)	19	(3.2)	47	(3.9)
	Expected to Complete Questionnaires	463	(77.4)	453	(75.5)	916	(76.5)
	Completed	382	(63.9)	387	(64.5)	769	(64.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	382	(82.5)	387	(85.4)	769	(84.0)
	Not completed	81	(13.5)	66	(11.0)	147	(12.3)
	Participant did not complete due to disease under study	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Not completed due to site staff error	7	(1.2)	6	(1.0)	13	(1.1)
	Participant in hospital or hospice	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	5	(0.8)	10	(1.7)	15	(1.3)

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

	Other	12	(2.0)	13	(2.2)	25	(2.1)
	With visit, no record	49	(8.2)	31	(5.2)	80	(6.7)
	Missing by Design	135	(22.6)	147	(24.5)	282	(23.5)
	Discontinued due to adverse event	40	(6.7)	37	(6.2)	77	(6.4)
	Discontinued due to clinical progression	16	(2.7)	22	(3.7)	38	(3.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to physician decision	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Discontinued due to progressive disease	44	(7.4)	47	(7.8)	91	(7.6)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by participant	18	(3.0)	19	(3.2)	37	(3.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	8	(1.3)	12	(2.0)	20	(1.7)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	5	(0.8)	6	(1.0)	11	(0.9)
WEEK 24	Expected to Complete Questionnaires	406	(67.9)	373	(62.2)	779	(65.0)
	Completed	335	(56.0)	316	(52.7)	651	(54.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	335	(82.5)	316	(84.7)	651	(83.6)
	Not completed	71	(11.9)	57	(9.5)	128	(10.7)
	Participant did not complete due to disease under study	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	4	(0.7)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	7	(1.2)	5	(0.8)	12	(1.0)
	Other	13	(2.2)	12	(2.0)	25	(2.1)
	With visit, no record	41	(6.9)	30	(5.0)	71	(5.9)
	Missing by Design	192	(32.1)	227	(37.8)	419	(35.0)
	Discontinued due to adverse event	51	(8.5)	47	(7.8)	98	(8.2)

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

	Discontinued due to clinical progression	24	(4.0)	35	(5.8)	59	(4.9)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Discontinued due to physician decision	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Discontinued due to progressive disease	71	(11.9)	103	(17.2)	174	(14.5)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	20	(3.3)	23	(3.8)	43	(3.6)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	7	(1.2)	7	(1.2)	14	(1.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	11	(1.8)	6	(1.0)	17	(1.4)
WEEK 30	Expected to Complete Questionnaires	330	(55.2)	301	(50.2)	631	(52.7)
	Completed	287	(48.0)	252	(42.0)	539	(45.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	287	(87.0)	252	(83.7)	539	(85.4)
	Not completed	43	(7.2)	49	(8.2)	92	(7.7)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	6	(1.0)	7	(0.6)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	7	(1.2)	12	(1.0)
	Participant in hospital or hospice	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	9	(1.5)	12	(1.0)
	Other	12	(2.0)	6	(1.0)	18	(1.5)
	With visit, no record	19	(3.2)	18	(3.0)	37	(3.1)
	Missing by Design	268	(44.8)	299	(49.8)	567	(47.3)
	Discontinued due to adverse event	57	(9.5)	57	(9.5)	114	(9.5)
	Discontinued due to clinical progression	37	(6.2)	42	(7.0)	79	(6.6)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	3	(0.5)	3	(0.5)	6	(0.5)

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

WEEK 36	Discontinued due to physician decision	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to progressive disease	133	(22.2)	156	(26.0)	289	(24.1)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	21	(3.5)	25	(4.2)	46	(3.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(1.3)	7	(1.2)	15	(1.3)
	Expected to Complete Questionnaires	270	(45.2)	228	(38.0)	498	(41.6)
	Completed	234	(39.1)	195	(32.5)	429	(35.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	234	(86.7)	195	(85.5)	429	(86.1)
	Not completed	36	(6.0)	33	(5.5)	69	(5.8)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	Participant in hospital or hospice	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant refused for other reasons	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Other	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	With visit, no record	14	(2.3)	13	(2.2)	27	(2.3)
	Missing by Design	328	(54.8)	372	(62.0)	700	(58.4)
	Discontinued due to adverse event	64	(10.7)	59	(9.8)	123	(10.3)
	Discontinued due to clinical progression	41	(6.9)	51	(8.5)	92	(7.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.6)
	Discontinued due to physician decision	6	(1.0)	7	(1.2)	13	(1.1)
	Discontinued due to progressive disease	178	(29.8)	219	(36.5)	397	(33.1)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Discontinued due to withdrawal by participant	23	(3.8)	28	(4.7)	51	(4.3)	

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

WEEK 42	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(1.3)	2	(0.3)	10	(0.8)
	Expected to Complete Questionnaires	236	(39.5)	167	(27.8)	403	(33.6)
	Completed	201	(33.6)	148	(24.7)	349	(29.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	201	(85.2)	148	(88.6)	349	(86.6)
	Not completed	35	(5.9)	19	(3.2)	54	(4.5)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	4	(0.7)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	9	(1.5)	7	(1.2)	16	(1.3)
	With visit, no record	20	(3.3)	5	(0.8)	25	(2.1)
	Missing by Design	362	(60.5)	433	(72.2)	795	(66.4)
	Discontinued due to adverse event	70	(11.7)	62	(10.3)	132	(11.0)
	Discontinued due to clinical progression	47	(7.9)	53	(8.8)	100	(8.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	6	(1.0)	7	(1.2)	13	(1.1)
	Discontinued due to progressive disease	204	(34.1)	272	(45.3)	476	(39.7)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	23	(3.8)	29	(4.8)	52	(4.3)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	3	(0.5)	2	(0.3)	5	(0.4)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(0.7)	2	(0.3)	6	(0.5)

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

WEEK 48	Expected to Complete Questionnaires	196	(32.8)	125	(20.8)	321	(26.8)
	Completed	177	(29.6)	110	(18.3)	287	(24.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	177	(90.3)	110	(88.0)	287	(89.4)
	Not completed	19	(3.2)	15	(2.5)	34	(2.8)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	8	(1.3)	5	(0.8)	13	(1.1)
	With visit, no record	7	(1.2)	9	(1.5)	16	(1.3)
	Missing by Design	402	(67.2)	475	(79.2)	877	(73.2)
	Discontinued due to adverse event	72	(12.0)	65	(10.8)	137	(11.4)
	Discontinued due to clinical progression	50	(8.4)	54	(9.0)	104	(8.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	235	(39.3)	308	(51.3)	543	(45.3)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.3)	30	(5.0)	56	(4.7)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(1.0)	2	(0.3)	8	(0.7)
WEEK 54	Expected to Complete Questionnaires	166	(27.8)	99	(16.5)	265	(22.1)
	Completed	145	(24.2)	92	(15.3)	237	(19.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	145	(87.3)	92	(92.9)	237	(89.4)
	Not completed	21	(3.5)	7	(1.2)	28	(2.3)

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

	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	With visit, no record	15	(2.5)	3	(0.5)	18	(1.5)
	Missing by Design	432	(72.2)	501	(83.5)	933	(77.9)
	Discontinued due to adverse event	75	(12.5)	67	(11.2)	142	(11.9)
	Discontinued due to clinical progression	56	(9.4)	57	(9.5)	113	(9.4)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	260	(43.5)	328	(54.7)	588	(49.1)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.3)	31	(5.2)	57	(4.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
WEEK 60	Expected to Complete Questionnaires	152	(25.4)	84	(14.0)	236	(19.7)
	Completed	135	(22.6)	66	(11.0)	201	(16.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	135	(88.8)	66	(78.6)	201	(85.2)
	Not completed	17	(2.8)	18	(3.0)	35	(2.9)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	3	(0.5)	8	(0.7)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	7	(1.2)	4	(0.7)	11	(0.9)
	With visit, no record	4	(0.7)	9	(1.5)	13	(1.1)
	Missing by Design	446	(74.6)	516	(86.0)	962	(80.3)
	Discontinued due to adverse event	75	(12.5)	66	(11.0)	141	(11.8)
	Discontinued due to clinical progression	59	(9.9)	58	(9.7)	117	(9.8)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	8	(1.3)	8	(1.3)	16	(1.3)
	Discontinued due to progressive disease	269	(45.0)	344	(57.3)	613	(51.2)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	26	(4.3)	31	(5.2)	57	(4.8)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
WEEK 66	Expected to Complete Questionnaires	133	(22.2)	70	(11.7)	203	(16.9)
	Completed	119	(19.9)	65	(10.8)	184	(15.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	119	(89.5)	65	(92.9)	184	(90.6)
	Not completed	14	(2.3)	5	(0.8)	19	(1.6)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)

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

	With visit, no record	7	(1.2)	3	(0.5)	10	(0.8)
	Missing by Design	465	(77.8)	530	(88.3)	995	(83.1)
	Discontinued due to adverse event	76	(12.7)	68	(11.3)	144	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	59	(9.9)	63	(10.5)	122	(10.2)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	284	(47.5)	350	(58.3)	634	(52.9)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	33	(5.5)	60	(5.0)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
WEEK 72	Expected to Complete Questionnaires	126	(21.1)	57	(9.5)	183	(15.3)
	Completed	114	(19.1)	51	(8.5)	165	(13.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	114	(90.5)	51	(89.5)	165	(90.2)
	Not completed	12	(2.0)	6	(1.0)	18	(1.5)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Other	6	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)
	With visit, no record	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Missing by Design	472	(78.9)	543	(90.5)	1,015	(84.7)
	Discontinued due to adverse event	79	(13.2)	69	(11.5)	148	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	60	(10.0)	63	(10.5)	123	(10.3)

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

WEEK 78	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	289	(48.3)	360	(60.0)	649	(54.2)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	34	(5.7)	61	(5.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	120	(20.1)	52	(8.7)	172	(14.4)
	Completed	104	(17.4)	44	(7.3)	148	(12.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	104	(86.7)	44	(84.6)	148	(86.0)
	Not completed	16	(2.7)	8	(1.3)	24	(2.0)
	Participant did not complete due to disease under study	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Not completed due to site staff error	2	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Other	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	With visit, no record	6	(1.0)	3	(0.5)	9	(0.8)
	Missing by Design	478	(79.9)	548	(91.3)	1,026	(85.6)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.4)	69	(11.5)	149	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	61	(10.2)	64	(10.7)	125	(10.4)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)	
Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)	

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

WEEK 84	Discontinued due to progressive disease	294	(49.2)	363	(60.5)	657	(54.8)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	27	(4.5)	34	(5.7)	61	(5.1)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	113	(18.9)	42	(7.0)	155	(12.9)
	Completed	96	(16.1)	36	(6.0)	132	(11.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	96	(85.0)	36	(85.7)	132	(85.2)
	Not completed	17	(2.8)	6	(1.0)	23	(1.9)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Other	3	(0.5)	3	(0.5)	6	(0.5)
	With visit, no record	11	(1.8)	2	(0.3)	13	(1.1)
	Missing by Design	485	(81.1)	558	(93.0)	1,043	(87.1)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.4)	69	(11.5)	149	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	61	(10.2)	65	(10.8)	126	(10.5)
	Discontinued due to complete response	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	8	(1.3)	17	(1.4)
	Discontinued due to progressive disease	299	(50.0)	371	(61.8)	670	(55.9)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	28	(4.7)	34	(5.7)	62	(5.2)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

WEEK 90	Participant died	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	2	(0.3)	3	(0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	102	(17.1)	40	(6.7)	142	(11.9)
	Completed	89	(14.9)	33	(5.5)	122	(10.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	89	(87.3)	33	(82.5)	122	(85.9)
	Not completed	13	(2.2)	7	(1.2)	20	(1.7)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	3	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Participant was physically unable to complete	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Other	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
	With visit, no record	4	(0.7)	5	(0.8)	9	(0.8)
	Missing by Design	496	(82.9)	560	(93.3)	1,056	(88.1)
	Discontinued due to adverse event	80	(13.4)	69	(11.5)	149	(12.4)
	Discontinued due to clinical progression	63	(10.5)	65	(10.8)	128	(10.7)
	Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
	Discontinued due to progressive disease	306	(51.2)	374	(62.3)	680	(56.8)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	29	(4.8)	34	(5.7)	63	(5.3)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Participant died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)	
WEEK 96	Expected to Complete Questionnaires	97	(16.2)	31	(5.2)	128	(10.7)

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

	Completed	84	(14.0)	23	(3.8)	107	(8.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	84	(86.6)	23	(74.2)	107	(83.6)
	Not completed	13	(2.2)	8	(1.3)	21	(1.8)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	Participant in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant refused for other reasons	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
	Other	2	(0.3)	3	(0.5)	5	(0.4)
	With visit, no record	5	(0.8)	2	(0.3)	7	(0.6)
	Missing by Design	501	(83.8)	569	(94.8)	1,070	(89.3)
	Discontinued due to adverse event	81	(13.5)	69	(11.5)	150	(12.5)
	Discontinued due to clinical progression	63	(10.5)	66	(11.0)	129	(10.8)
	Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
	Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
	Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
	Discontinued due to progressive disease	310	(51.8)	380	(63.3)	690	(57.6)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Discontinued due to withdrawal by participant	29	(4.8)	34	(5.7)	63	(5.3)
	Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Participant died	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Visit not reached	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)
WEEK 102	Expected to Complete Questionnaires	90	(15.1)	28	(4.7)	118	(9.8)
	Completed	80	(13.4)	25	(4.2)	105	(8.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	80	(88.9)	25	(89.3)	105	(89.0)
	Not completed	10	(1.7)	3	(0.5)	13	(1.1)
	Participant did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Not completed due to site staff error	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
Participant in hospital or hospice	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Participant was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant lost to follow-up/unable to contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant refused for other reasons	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Other	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
With visit, no record	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)
Missing by Design	508	(84.9)	572	(95.3)	1,080	(90.2)
Discontinued due to adverse event	81	(13.5)	69	(11.5)	150	(12.5)
Discontinued due to clinical progression	63	(10.5)	66	(11.0)	129	(10.8)
Discontinued due to complete response	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.3)
Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Discontinued due to non-study anti-cancer therapy	4	(0.7)	6	(1.0)	10	(0.8)
Discontinued due to physician decision	9	(1.5)	9	(1.5)	18	(1.5)
Discontinued due to progressive disease	313	(52.3)	385	(64.2)	698	(58.3)
Discontinued due to protocol violation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Discontinued due to withdrawal by participant	30	(5.0)	34	(5.7)	64	(5.3)
Translation not available in participants language	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Participant died	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visit not reached	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
Visit not scheduled	3	(0.5)	1	(0.2)	4	(0.3)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 22AUG2023

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

Anhang 4-G3: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 590)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-OES18 und die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS für die Studie KEYNOTE 590 dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Anhang 4-G3.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4G-8: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=35		Chemotherapy N=40		Total N=75	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	35	(100.0)	40	(100.0)	75	(100.0)
	Completed	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
	Not completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

WEEK 3	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	32	(91.4)	39	(97.5)	71	(94.7)
	Completed	30	(85.7)	35	(87.5)	65	(86.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	30	(93.8)	35	(89.7)	65	(91.5)
	Not completed	2	(5.7)	4	(10.0)	6	(8.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)	
WEEK 6	Expected to Complete Questionnaires	32	(91.4)	35	(87.5)	67	(89.3)
	Completed	30	(85.7)	34	(85.0)	64	(85.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	30	(93.8)	34	(97.1)	64	(95.5)
	Not completed	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

	Not completed due to site staff error	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.3)
	Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Subject was physically unable to complete	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.3)
	With visit, no record	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing by Design	3 (8.6)	5 (12.5)	8 (10.7)
	Discontinued due to adverse event	1 (2.9)	1 (2.5)	2 (2.7)
	Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Discontinued due to complete response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Completed study treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Subject died	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.3)
	Visit not scheduled	1 (2.9)	2 (5.0)	3 (4.0)
WEEK 9	Expected to Complete Questionnaires	23 (65.7)	37 (92.5)	60 (80.0)
	Completed	19 (54.3)	34 (85.0)	53 (70.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	19 (82.6)	34 (91.9)	53 (88.3)
	Not completed	4 (11.4)	3 (7.5)	7 (9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not completed due to site staff error	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (1.3)
	Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	2 (5.7)	1 (2.5)	3 (4.0)
	With visit, no record	2 (5.7)	1 (2.5)	3 (4.0)
	Missing by Design	12 (34.3)	3 (7.5)	15 (20.0)
	Discontinued due to adverse event	4 (11.4)	0 (0.0)	4 (5.3)

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

	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(22.9)	1	(2.5)	9	(12.0)
WEEK 12	Expected to Complete Questionnaires	25	(71.4)	34	(85.0)	59	(78.7)
	Completed	23	(65.7)	30	(75.0)	53	(70.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	23	(92.0)	30	(88.2)	53	(89.8)
	Not completed	2	(5.7)	4	(10.0)	6	(8.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Subject in hospital or hospice	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	10	(28.6)	6	(15.0)	16	(21.3)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	1	(2.5)	5	(6.7)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(17.1)	2	(5.0)	8	(10.7)
WEEK 15	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	33	(82.5)	57	(76.0)

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

WEEK 18	Completed	22	(62.9)	30	(75.0)	52	(69.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	22	(91.7)	30	(90.9)	52	(91.2)
	Not completed	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	11	(31.4)	7	(17.5)	18	(24.0)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	1	(2.5)	5	(6.7)
	Discontinued due to clinical progression	1	(2.9)	2	(5.0)	3	(4.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(17.1)	2	(5.0)	8	(10.7)
	Expected to Complete Questionnaires	23	(65.7)	26	(65.0)	49	(65.3)
	Completed	20	(57.1)	26	(65.0)	46	(61.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	20	(87.0)	26	(100.0)	46	(93.9)
	Not completed	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(4.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	12	(34.3)	14	(35.0)	26	(34.7)
	Discontinued due to adverse event	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	1	(2.9)	6	(15.0)	7	(9.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(11.4)	3	(7.5)	7	(9.3)
WEEK 21	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	24	(60.0)	48	(64.0)
	Completed	20	(57.1)	24	(60.0)	44	(58.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	20	(83.3)	24	(100.0)	44	(91.7)
	Not completed	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	11	(31.4)	16	(40.0)	27	(36.0)
	Discontinued due to adverse event	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	2	(5.7)	7	(17.5)	9	(12.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 24	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)
	Expected to Complete Questionnaires	21	(60.0)	26	(65.0)	47	(62.7)
	Completed	18	(51.4)	24	(60.0)	42	(56.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	18	(85.7)	24	(92.3)	42	(89.4)
	Not completed	3	(8.6)	2	(5.0)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	14	(40.0)	14	(35.0)	28	(37.3)
	Discontinued due to adverse event	6	(17.1)	1	(2.5)	7	(9.3)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
Discontinued due to progressive disease	6	(17.1)	8	(20.0)	14	(18.7)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 33	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	15	(42.9)	18	(45.0)	33	(44.0)
	Completed	10	(28.6)	16	(40.0)	26	(34.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(66.7)	16	(88.9)	26	(78.8)
	Not completed	5	(14.3)	2	(5.0)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	20	(57.1)	22	(55.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	4	(11.4)	4	(10.0)	8	(10.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	9	(25.7)	12	(30.0)	21	(28.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 42	Expected to Complete Questionnaires	13	(37.1)	8	(20.0)	21	(28.0)
	Completed	10	(28.6)	7	(17.5)	17	(22.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(76.9)	7	(87.5)	17	(81.0)
	Not completed	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	22	(62.9)	32	(80.0)	54	(72.0)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	4	(11.4)	5	(12.5)	9	(12.0)

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

	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	11	(31.4)	19	(47.5)	30	(40.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 51	Expected to Complete Questionnaires	11	(31.4)	6	(15.0)	17	(22.7)
	Completed	9	(25.7)	4	(10.0)	13	(17.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	9	(81.8)	4	(66.7)	13	(76.5)
	Not completed	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	24	(68.6)	34	(85.0)	58	(77.3)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	5	(12.5)	10	(13.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	22	(55.0)	34	(45.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 60	Expected to Complete Questionnaires	10	(28.6)	6	(15.0)	16	(21.3)
	Completed	3	(8.6)	5	(12.5)	8	(10.7)

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

	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	3	(30.0)	5	(83.3)	8	(50.0)
	Not completed	7	(20.0)	1	(2.5)	8	(10.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	25	(71.4)	34	(85.0)	59	(78.7)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	5	(12.5)	10	(13.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	22	(55.0)	34	(45.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 69	Expected to Complete Questionnaires	10	(28.6)	2	(5.0)	12	(16.0)
	Completed	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	1	(10.0)	1	(50.0)	2	(16.7)
	Not completed	9	(25.7)	1	(2.5)	10	(13.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)

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

WEEK 78	With visit, no record	7	(20.0)	1	(2.5)	8	(10.7)
	Missing by Design	25	(71.4)	38	(95.0)	63	(84.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	6	(15.0)	11	(14.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	25	(62.5)	37	(49.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Completed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Missing by Design	28	(80.0)	38	(95.0)	66	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	14	(40.0)	25	(62.5)	39	(52.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 87	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(22.2)
	Not completed	5	(14.3)	2	(5.0)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	28	(80.0)	38	(95.0)	66	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	14	(40.0)	25	(62.5)	39	(52.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 96	Expected to Complete Questionnaires	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Completed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	30	(85.7)	39	(97.5)	69	(92.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 105	Expected to Complete Questionnaires	5	(14.3)	0	(0.0)	5	(6.7)
	Completed	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(4.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	3	(60.0)	0	(0.0)	3	(60.0)
	Not completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	30	(85.7)	40	(100.0)	70	(93.3)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	7	(17.5)	13	(17.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)

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

WEEK 114	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Completed	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
	Not completed	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	7	(20.0)	7	(17.5)	14	(18.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

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

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 09JUL2021

Anhang 4-G3.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-OES18

Tabelle 4G-9: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=35		Chemotherapy N=40		Total N=75	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	35	(100.0)	40	(100.0)	75	(100.0)
	Completed	33	(94.3)	39	(97.5)	72	(96.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	33	(94.3)	39	(97.5)	72	(96.0)
	Not completed	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 3	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	32	(91.4)	39	(97.5)	71	(94.7)
	Completed	30	(85.7)	34	(85.0)	64	(85.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	30	(93.8)	34	(87.2)	64	(90.1)
	Not completed	2	(5.7)	5	(12.5)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	2	(5.0)	3	(4.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)	
WEEK 6	Expected to Complete Questionnaires	32	(91.4)	35	(87.5)	67	(89.3)
	Completed	30	(85.7)	34	(85.0)	64	(85.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	30	(93.8)	34	(97.1)	64	(95.5)
	Not completed	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 9	Subject was physically unable to complete	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	3	(8.6)	5	(12.5)	8	(10.7)
	Discontinued due to adverse event	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	1	(2.9)	2	(5.0)	3	(4.0)
	Expected to Complete Questionnaires	23	(65.7)	37	(92.5)	60	(80.0)
	Completed	19	(54.3)	34	(85.0)	53	(70.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	19	(82.6)	34	(91.9)	53	(88.3)
	Not completed	4	(11.4)	3	(7.5)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	With visit, no record	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	Missing by Design	12	(34.3)	3	(7.5)	15	(20.0)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 12	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	8	(22.9)	1	(2.5)	9	(12.0)
	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	34	(85.0)	58	(77.3)
	Completed	23	(65.7)	30	(75.0)	53	(70.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	23	(95.8)	30	(88.2)	53	(91.4)
	Not completed	1	(2.9)	4	(10.0)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	11	(31.4)	6	(15.0)	17	(22.7)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	1	(2.5)	5	(6.7)
Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	
Visit not scheduled	6	(17.1)	2	(5.0)	8	(10.7)	
Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	33	(82.5)	57	(76.0)	
Completed	22	(62.9)	30	(75.0)	52	(69.3)	
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	22	(91.7)	30	(90.9)	52	(91.2)	
WEEK 15							

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

	Not completed	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	11	(31.4)	7	(17.5)	18	(24.0)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	1	(2.5)	5	(6.7)
	Discontinued due to clinical progression	1	(2.9)	2	(5.0)	3	(4.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(17.1)	2	(5.0)	8	(10.7)
WEEK 18	Expected to Complete Questionnaires	23	(65.7)	26	(65.0)	49	(65.3)
	Completed	20	(57.1)	26	(65.0)	46	(61.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	20	(87.0)	26	(100.0)	46	(93.9)
	Not completed	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(4.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 21	Missing by Design	12	(34.3)	14	(35.0)	26	(34.7)
	Discontinued due to adverse event	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	1	(2.9)	6	(15.0)	7	(9.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(11.4)	3	(7.5)	7	(9.3)
	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	24	(60.0)	48	(64.0)
	Completed	20	(57.1)	24	(60.0)	44	(58.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	20	(83.3)	24	(100.0)	44	(91.7)
	Not completed	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	11	(31.4)	16	(40.0)	27	(36.0)
	Discontinued due to adverse event	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	2	(5.7)	7	(17.5)	9	(12.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	

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

WEEK 24	Visit not scheduled	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)
	Expected to Complete Questionnaires	21	(60.0)	26	(65.0)	47	(62.7)
	Completed	18	(51.4)	24	(60.0)	42	(56.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	18	(85.7)	24	(92.3)	42	(89.4)
	Not completed	3	(8.6)	2	(5.0)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	14	(40.0)	14	(35.0)	28	(37.3)
	Discontinued due to adverse event	6	(17.1)	1	(2.5)	7	(9.3)
Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)	
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)	
Discontinued due to progressive disease	6	(17.1)	8	(20.0)	14	(18.7)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 33	Expected to Complete Questionnaires	15	(42.9)	18	(45.0)	33	(44.0)
	Completed	10	(28.6)	16	(40.0)	26	(34.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(66.7)	16	(88.9)	26	(78.8)
	Not completed	5	(14.3)	2	(5.0)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	20	(57.1)	22	(55.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	4	(11.4)	4	(10.0)	8	(10.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	9	(25.7)	12	(30.0)	21	(28.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 42	Expected to Complete Questionnaires	13	(37.1)	8	(20.0)	21	(28.0)
	Completed	10	(28.6)	7	(17.5)	17	(22.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(76.9)	7	(87.5)	17	(81.0)
	Not completed	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	22	(62.9)	32	(80.0)	54	(72.0)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	4	(11.4)	5	(12.5)	9	(12.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)

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

WEEK 51	Discontinued due to progressive disease	11	(31.4)	19	(47.5)	30	(40.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	11	(31.4)	6	(15.0)	17	(22.7)
	Completed	9	(25.7)	4	(10.0)	13	(17.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	9	(81.8)	4	(66.7)	13	(76.5)
	Not completed	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	24	(68.6)	34	(85.0)	58	(77.3)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	5	(12.5)	10	(13.3)
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)	
Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	22	(55.0)	34	(45.3)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 60	Expected to Complete Questionnaires	10	(28.6)	6	(15.0)	16	(21.3)
	Completed	3	(8.6)	5	(12.5)	8	(10.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	3	(30.0)	5	(83.3)	8	(50.0)
	Not completed	7	(20.0)	1	(2.5)	8	(10.7)

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

	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	25	(71.4)	34	(85.0)	59	(78.7)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	5	(12.5)	10	(13.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	22	(55.0)	34	(45.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 69	Expected to Complete Questionnaires	10	(28.6)	2	(5.0)	12	(16.0)
	Completed	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	2	(20.0)	1	(50.0)	3	(25.0)
	Not completed	8	(22.9)	1	(2.5)	9	(12.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	7	(20.0)	1	(2.5)	8	(10.7)
	Missing by Design	25	(71.4)	38	(95.0)	63	(84.0)

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

WEEK 78	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	6	(15.0)	11	(14.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	25	(62.5)	37	(49.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Completed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Missing by Design	28	(80.0)	38	(95.0)	66	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	14	(40.0)	25	(62.5)	39	(52.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 87	Expected to Complete Questionnaires	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(22.2)
	Not completed	5	(14.3)	2	(5.0)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	28	(80.0)	38	(95.0)	66	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
Discontinued due to progressive disease	14	(40.0)	25	(62.5)	39	(52.0)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 96	Expected to Complete Questionnaires	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Completed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	5	(14.3)	0	(0.0)	5	(6.7)
	Missing by Design	30	(85.7)	39	(97.5)	69	(92.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 105	Expected to Complete Questionnaires	5	(14.3)	0	(0.0)	5	(6.7)
	Completed	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(4.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	3	(60.0)	0	(0.0)	3	(60.0)
	Not completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	30	(85.7)	40	(100.0)	70	(93.3)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	7	(17.5)	13	(17.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)

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

WEEK 114	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Completed	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
	Not completed	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	7	(20.0)	7	(17.5)	14	(18.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
Completed study treatment	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 09JUL2021

Anhang 4-G3.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

Tabelle 4G-10: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS (KEYNOTE 590)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=35		Chemotherapy N=40		Total N=75	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
BASELINE	Expected to Complete Questionnaires	35	(100.0)	40	(100.0)	75	(100.0)
	Completed	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
	Not completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 3	Expected to Complete Questionnaires	32	(91.4)	39	(97.5)	71	(94.7)
	Completed	30	(85.7)	36	(90.0)	66	(88.0)

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

	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	30	(93.8)	36	(92.3)	66	(93.0)
	Not completed	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
WEEK 6	Expected to Complete Questionnaires	32	(91.4)	35	(87.5)	67	(89.3)
	Completed	29	(82.9)	34	(85.0)	63	(84.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	29	(90.6)	34	(97.1)	63	(94.0)
	Not completed	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 9	Missing by Design	3	(8.6)	5	(12.5)	8	(10.7)
	Discontinued due to adverse event	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	1	(2.9)	2	(5.0)	3	(4.0)
	Expected to Complete Questionnaires	23	(65.7)	37	(92.5)	60	(80.0)
	Completed	19	(54.3)	34	(85.0)	53	(70.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	19	(82.6)	34	(91.9)	53	(88.3)
	Not completed	4	(11.4)	3	(7.5)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	With visit, no record	2	(5.7)	1	(2.5)	3	(4.0)
	Missing by Design	12	(34.3)	3	(7.5)	15	(20.0)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

WEEK 12	Visit not scheduled	8	(22.9)	1	(2.5)	9	(12.0)
	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	34	(85.0)	58	(77.3)
	Completed	23	(65.7)	30	(75.0)	53	(70.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	23	(95.8)	30	(88.2)	53	(91.4)
	Not completed	1	(2.9)	4	(10.0)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	11	(31.4)	6	(15.0)	17	(22.7)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	1	(2.5)	5	(6.7)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	
Visit not scheduled	6	(17.1)	2	(5.0)	8	(10.7)	
WEEK 15	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	33	(82.5)	57	(76.0)
	Completed	22	(62.9)	30	(75.0)	52	(69.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	22	(91.7)	30	(90.9)	52	(91.2)
	Not completed	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)

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

WEEK 18	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	11	(31.4)	7	(17.5)	18	(24.0)
	Discontinued due to adverse event	4	(11.4)	1	(2.5)	5	(6.7)
	Discontinued due to clinical progression	1	(2.9)	2	(5.0)	3	(4.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	6	(17.1)	2	(5.0)	8	(10.7)
	Expected to Complete Questionnaires	23	(65.7)	26	(65.0)	49	(65.3)
	Completed	20	(57.1)	26	(65.0)	46	(61.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	20	(87.0)	26	(100.0)	46	(93.9)
	Not completed	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(4.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	12	(34.3)	14	(35.0)	26	(34.7)
	Discontinued due to adverse event	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)

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

WEEK 21	Discontinued due to progressive disease	1	(2.9)	6	(15.0)	7	(9.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	4	(11.4)	3	(7.5)	7	(9.3)
	Expected to Complete Questionnaires	24	(68.6)	24	(60.0)	48	(64.0)
	Completed	20	(57.1)	24	(60.0)	44	(58.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	20	(83.3)	24	(100.0)	44	(91.7)
	Not completed	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	11	(31.4)	16	(40.0)	27	(36.0)
	Discontinued due to adverse event	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)	
Discontinued due to progressive disease	2	(5.7)	7	(17.5)	9	(12.0)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Visit not scheduled	2	(5.7)	3	(7.5)	5	(6.7)	
Expected to Complete Questionnaires	21	(60.0)	26	(65.0)	47	(62.7)	
Completed	18	(51.4)	24	(60.0)	42	(56.0)	
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	18	(85.7)	24	(92.3)	42	(89.4)	
Not completed	3	(8.6)	2	(5.0)	5	(6.7)	
WEEK 24							

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

	Subject did not complete due to disease under study	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Missing by Design	14	(40.0)	14	(35.0)	28	(37.3)
	Discontinued due to adverse event	6	(17.1)	1	(2.5)	7	(9.3)
	Discontinued due to clinical progression	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	6	(17.1)	8	(20.0)	14	(18.7)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 33	Expected to Complete Questionnaires	15	(42.9)	18	(45.0)	33	(44.0)
	Completed	10	(28.6)	16	(40.0)	26	(34.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(66.7)	16	(88.9)	26	(78.8)
	Not completed	5	(14.3)	2	(5.0)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	4	(11.4)	0	(0.0)	4	(5.3)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	20	(57.1)	22	(55.0)	42	(56.0)

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

WEEK 42	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	4	(11.4)	4	(10.0)	8	(10.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Discontinued due to progressive disease	9	(25.7)	12	(30.0)	21	(28.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	13	(37.1)	8	(20.0)	21	(28.0)
	Completed	10	(28.6)	7	(17.5)	17	(22.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	10	(76.9)	7	(87.5)	17	(81.0)
	Not completed	3	(8.6)	1	(2.5)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	22	(62.9)	32	(80.0)	54	(72.0)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	4	(11.4)	5	(12.5)	9	(12.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	11	(31.4)	19	(47.5)	30	(40.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

WEEK 51	Expected to Complete Questionnaires	11	(31.4)	6	(15.0)	17	(22.7)
	Completed	9	(25.7)	4	(10.0)	13	(17.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	9	(81.8)	4	(66.7)	13	(76.5)
	Not completed	2	(5.7)	2	(5.0)	4	(5.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	0	(0.0)	2	(5.0)	2	(2.7)
	Missing by Design	24	(68.6)	34	(85.0)	58	(77.3)
	Discontinued due to adverse event	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	5	(12.5)	10	(13.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	22	(55.0)	34	(45.3)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 60	Expected to Complete Questionnaires	10	(28.6)	6	(15.0)	16	(21.3)
	Completed	3	(8.6)	5	(12.5)	8	(10.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	3	(30.0)	5	(83.3)	8	(50.0)
	Not completed	7	(20.0)	1	(2.5)	8	(10.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

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

	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	25	(71.4)	34	(85.0)	59	(78.7)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	5	(12.5)	10	(13.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	22	(55.0)	34	(45.3)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 69	Expected to Complete Questionnaires	10	(28.6)	2	(5.0)	12	(16.0)
	Completed	1	(2.9)	1	(2.5)	2	(2.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	1	(10.0)	1	(50.0)	2	(16.7)
	Not completed	9	(25.7)	1	(2.5)	10	(13.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	With visit, no record	7	(20.0)	1	(2.5)	8	(10.7)
	Missing by Design	25	(71.4)	38	(95.0)	63	(84.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	5	(14.3)	6	(15.0)	11	(14.7)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	12	(34.3)	25	(62.5)	37	(49.3)

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

WEEK 78	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Completed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Missing by Design	28	(80.0)	38	(95.0)	66	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)	
Discontinued due to progressive disease	14	(40.0)	25	(62.5)	39	(52.0)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)	
Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
WEEK 87	Expected to Complete Questionnaires	7	(20.0)	2	(5.0)	9	(12.0)
	Completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	2	(28.6)	0	(0.0)	2	(22.2)
	Not completed	5	(14.3)	2	(5.0)	7	(9.3)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Missing by Design	28	(80.0)	38	(95.0)	66	(88.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	14	(40.0)	25	(62.5)	39	(52.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 96	Expected to Complete Questionnaires	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Completed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed	5	(14.3)	1	(2.5)	6	(8.0)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	5	(14.3)	0	(0.0)	5	(6.7)
	Missing by Design	30	(85.7)	39	(97.5)	69	(92.0)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)

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

	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	6	(15.0)	12	(16.0)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 105	Expected to Complete Questionnaires	5	(14.3)	0	(0.0)	5	(6.7)
	Completed	3	(8.6)	0	(0.0)	3	(4.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	3	(60.0)	0	(0.0)	3	(60.0)
	Not completed	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
	Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	With visit, no record	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
	Missing by Design	30	(85.7)	40	(100.0)	70	(93.3)
	Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
	Discontinued due to clinical progression	6	(17.1)	7	(17.5)	13	(17.3)
	Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
	Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
	Completed study treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
WEEK 114	Expected to Complete Questionnaires	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)

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

Completed	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(50.0)
Not completed	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Subject did not complete due to disease under study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Not completed due to site staff error	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Subject in hospital or hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject was physically unable to complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject did not complete due to side effects of treatment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject refused for other reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
With visit, no record	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Missing by Design	33	(94.3)	40	(100.0)	73	(97.3)
Discontinued due to adverse event	8	(22.9)	2	(5.0)	10	(13.3)
Discontinued due to clinical progression	7	(20.0)	7	(17.5)	14	(18.7)
Discontinued due to complete response	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
Discontinued due to physician decision	0	(0.0)	3	(7.5)	3	(4.0)
Discontinued due to progressive disease	16	(45.7)	26	(65.0)	42	(56.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(1.3)
Completed study treatment	2	(5.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
Subject died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visit not scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.						
Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are expected to complete the questionnaire at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).						
Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.						
Database Cutoff Date: 09JUL2021						

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

Anhang 4-G4: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 062)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22 und die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS für die Studie KEYNOTE 062 dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Anhang 4-G4.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4G-11: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=245		Chemotherapy N=243		Total N=488	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline	Expected to Complete Questionnaires	245	(100.0)	243	(100.0)	488	(100.0)
	Completed	229	(93.5)	234	(96.3)	463	(94.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	229	(93.5)	234	(96.3)	463	(94.9)
	Not completed	16	(6.5)	9	(3.7)	25	(5.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	7	(2.9)	5	(2.1)	12	(2.5)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Other	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)
	With Visit, No Record	5	(2.0)	2	(0.8)	7	(1.4)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Week 3	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	No Visit Scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	229	(93.5)	235	(96.7)	464	(95.1)
	Completed	215	(87.8)	221	(90.9)	436	(89.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	215	(93.9)	221	(94.0)	436	(94.0)
	Not completed	14	(5.7)	14	(5.8)	28	(5.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	4	(1.6)	8	(1.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	Other	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	With Visit, No Record	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Missing by Design	16	(6.5)	8	(3.3)	24	(4.9)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject Died	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)	
No Visit Scheduled	11	(4.5)	7	(2.9)	18	(3.7)	
Week 6	Expected to Complete Questionnaires	193	(78.8)	195	(80.2)	388	(79.5)
	Completed	179	(73.1)	180	(74.1)	359	(73.6)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	179	(92.7)	180	(92.3)	359	(92.5)

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

	Not completed	14	(5.7)	15	(6.2)	29	(5.9)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	7	(2.9)	9	(1.8)
	Subject In Hospital Or Hospice	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	3	(1.2)	5	(2.1)	8	(1.6)
	Other	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)
	With Visit, No Record	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Missing by Design	52	(21.2)	48	(19.8)	100	(20.5)
	Discontinued due to adverse event	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Subject Died	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	No Visit Scheduled	47	(19.2)	46	(18.9)	93	(19.1)
Week 9	Expected to Complete Questionnaires	198	(80.8)	181	(74.5)	379	(77.7)
	Completed	182	(74.3)	167	(68.7)	349	(71.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	182	(91.9)	167	(92.3)	349	(92.1)
	Not completed	16	(6.5)	14	(5.8)	30	(6.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)
	Other	6	(2.4)	5	(2.1)	11	(2.3)

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

Week 12	With Visit, No Record	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	Missing by Design	47	(19.2)	62	(25.5)	109	(22.3)
	Discontinued due to adverse event	10	(4.1)	6	(2.5)	16	(3.3)
	Discontinued due to clinical progression	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	6	(2.4)	4	(1.6)	10	(2.0)
	Subject Died	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
	No Visit Scheduled	28	(11.4)	43	(17.7)	71	(14.5)
	Expected to Complete Questionnaires	203	(82.9)	195	(80.2)	398	(81.6)
	Completed	189	(77.1)	180	(74.1)	369	(75.6)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	189	(93.1)	180	(92.3)	369	(92.7)
	Not completed	14	(5.7)	15	(6.2)	29	(5.9)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
	Subject Was Physically Unable To Complete	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.4)
	Other	5	(2.0)	3	(1.2)	8	(1.6)
	With Visit, No Record	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Missing by Design	42	(17.1)	48	(19.8)	90	(18.4)
	Discontinued due to adverse event	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
	Discontinued due to clinical progression	6	(2.4)	8	(3.3)	14	(2.9)
Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	4	(1.6)	8	(3.3)	12	(2.5)	

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

Week 18	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	7	(2.9)	6	(2.5)	13	(2.7)
	Subject Died	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	No Visit Scheduled	9	(3.7)	12	(4.9)	21	(4.3)
	Expected to Complete Questionnaires	189	(77.1)	171	(70.4)	360	(73.8)
	Completed	150	(61.2)	140	(57.6)	290	(59.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	150	(79.4)	140	(81.9)	290	(80.6)
	Not completed	39	(15.9)	31	(12.8)	70	(14.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	6	(2.5)	8	(1.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2	(0.8)	5	(2.1)	7	(1.4)
	Other	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	With Visit, No Record	30	(12.2)	12	(4.9)	42	(8.6)
	Missing by Design	56	(22.9)	72	(29.6)	128	(26.2)
	Discontinued due to adverse event	15	(6.1)	17	(7.0)	32	(6.6)
	Discontinued due to clinical progression	9	(3.7)	14	(5.8)	23	(4.7)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	10	(4.1)	16	(6.6)	26	(5.3)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to withdrawal by subject	11	(4.5)	11	(4.5)	22	(4.5)	
Subject Died	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	
No Visit Scheduled	6	(2.4)	11	(4.5)	17	(3.5)	
Week 24	Expected to Complete Questionnaires	164	(66.9)	135	(55.6)	299	(61.3)
	Completed	126	(51.4)	112	(46.1)	238	(48.8)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	126	(76.8)	112	(83.0)	238	(79.6)
	Not completed	38	(15.5)	23	(9.5)	61	(12.5)

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

	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)
	Not Completed Due To Site Staff Error	12	(4.9)	5	(2.1)	17	(3.5)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)
	Other	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	19	(7.8)	9	(3.7)	28	(5.7)
	Missing by Design	81	(33.1)	108	(44.4)	189	(38.7)
	Discontinued due to adverse event	23	(9.4)	23	(9.5)	46	(9.4)
	Discontinued due to clinical progression	18	(7.3)	25	(10.3)	43	(8.8)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	18	(7.3)	35	(14.4)	53	(10.9)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	14	(5.7)	13	(5.3)	27	(5.5)
	Subject Died	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)
	No Visit Scheduled	5	(2.0)	6	(2.5)	11	(2.3)
Week 30	Expected to Complete Questionnaires	138	(56.3)	103	(42.4)	241	(49.4)
	Completed	110	(44.9)	82	(33.7)	192	(39.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	110	(79.7)	82	(79.6)	192	(79.7)
	Not completed	28	(11.4)	21	(8.6)	49	(10.0)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Not Completed Due To Site Staff Error	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	5	(2.0)	2	(0.8)	7	(1.4)
	Other	3	(1.2)	7	(2.9)	10	(2.0)
	With Visit, No Record	15	(6.1)	7	(2.9)	22	(4.5)

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

Week 36	Missing by Design	107	(43.7)	140	(57.6)	247	(50.6)
	Discontinued due to adverse event	23	(9.4)	26	(10.7)	49	(10.0)
	Discontinued due to clinical progression	21	(8.6)	32	(13.2)	53	(10.9)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Discontinued due to progressive disease	32	(13.1)	53	(21.8)	85	(17.4)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	20	(8.2)	14	(5.8)	34	(7.0)
	Subject Died	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	No Visit Scheduled	7	(2.9)	11	(4.5)	18	(3.7)
	Expected to Complete Questionnaires	110	(44.9)	77	(31.7)	187	(38.3)
	Completed	96	(39.2)	66	(27.2)	162	(33.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	96	(87.3)	66	(85.7)	162	(86.6)
	Not completed	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Other	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)
	With Visit, No Record	7	(2.9)	5	(2.1)	12	(2.5)
	Missing by Design	135	(55.1)	166	(68.3)	301	(61.7)
	Discontinued due to adverse event	24	(9.8)	27	(11.1)	51	(10.5)
	Discontinued due to clinical progression	25	(10.2)	39	(16.0)	64	(13.1)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
Discontinued due to progressive disease	50	(20.4)	77	(31.7)	127	(26.0)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	

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

Week 42	Discontinued due to withdrawal by subject	19	(7.8)	15	(6.2)	34	(7.0)
	Subject Died	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)
	No Visit Scheduled	8	(3.3)	4	(1.6)	12	(2.5)
	Expected to Complete Questionnaires	85	(34.7)	58	(23.9)	143	(29.3)
	Completed	71	(29.0)	47	(19.3)	118	(24.2)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	71	(83.5)	47	(81.0)	118	(82.5)
	Not completed	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	9	(3.7)	4	(1.6)	13	(2.7)
	Missing by Design	160	(65.3)	185	(76.1)	345	(70.7)
	Discontinued due to adverse event	27	(11.0)	30	(12.3)	57	(11.7)
	Discontinued due to clinical progression	31	(12.7)	41	(16.9)	72	(14.8)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
Discontinued due to progressive disease	66	(26.9)	89	(36.6)	155	(31.8)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to withdrawal by subject	22	(9.0)	16	(6.6)	38	(7.8)	
Subject Died	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
No Visit Scheduled	7	(2.9)	4	(1.6)	11	(2.3)	
Week 48	Expected to Complete Questionnaires	73	(29.8)	51	(21.0)	124	(25.4)
	Completed	65	(26.5)	43	(17.7)	108	(22.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	65	(89.0)	43	(84.3)	108	(87.1)
	Not completed	8	(3.3)	8	(3.3)	16	(3.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

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

Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)
Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Other	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)
With Visit, No Record	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
Missing by Design	172	(70.2)	192	(79.0)	364	(74.6)
Discontinued due to adverse event	29	(11.8)	29	(11.9)	58	(11.9)
Discontinued due to clinical progression	33	(13.5)	42	(17.3)	75	(15.4)
Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Discontinued due to progressive disease	75	(30.6)	97	(39.9)	172	(35.2)
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to withdrawal by subject	23	(9.4)	18	(7.4)	41	(8.4)
Subject Died	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
No Visit Scheduled	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 19APR2021

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

Anhang 4-G4.2: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-STO22

Tabelle 4G-12: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=245		Chemotherapy N=243		Total N=488	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline	Expected to Complete Questionnaires	245	(100.0)	243	(100.0)	488	(100.0)
	Completed	228	(93.1)	233	(95.9)	461	(94.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	228	(93.1)	233	(95.9)	461	(94.5)
	Not completed	17	(6.9)	10	(4.1)	27	(5.5)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	7	(2.9)	5	(2.1)	12	(2.5)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Other	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	5	(2.0)	2	(0.8)	7	(1.4)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject Died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
No Visit Scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Week 3	Expected to Complete Questionnaires	229	(93.5)	235	(96.7)	464	(95.1)

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

	Completed	215	(87.8)	221	(90.9)	436	(89.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	215	(93.9)	221	(94.0)	436	(94.0)
	Not completed	14	(5.7)	14	(5.8)	28	(5.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	4	(1.6)	8	(1.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	Other	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	With Visit, No Record	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Missing by Design	16	(6.5)	8	(3.3)	24	(4.9)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Died	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)
	No Visit Scheduled	11	(4.5)	7	(2.9)	18	(3.7)
Week 6	Expected to Complete Questionnaires	193	(78.8)	195	(80.2)	388	(79.5)
	Completed	178	(72.7)	180	(74.1)	358	(73.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	178	(92.2)	180	(92.3)	358	(92.3)
	Not completed	15	(6.1)	15	(6.2)	30	(6.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	7	(2.9)	9	(1.8)
	Subject In Hospital Or Hospice	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Week 9	Subject Refused For Other Reasons	3	(1.2)	5	(2.1)	8	(1.6)
	Other	6	(2.4)	1	(0.4)	7	(1.4)
	With Visit, No Record	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Missing by Design	52	(21.2)	48	(19.8)	100	(20.5)
	Discontinued due to adverse event	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Subject Died	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	No Visit Scheduled	47	(19.2)	46	(18.9)	93	(19.1)
	Expected to Complete Questionnaires	198	(80.8)	181	(74.5)	379	(77.7)
	Completed	182	(74.3)	167	(68.7)	349	(71.5)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	182	(91.9)	167	(92.3)	349	(92.1)
	Not completed	16	(6.5)	14	(5.8)	30	(6.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)
	Other	6	(2.4)	5	(2.1)	11	(2.3)
	With Visit, No Record	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	Missing by Design	47	(19.2)	62	(25.5)	109	(22.3)
	Discontinued due to adverse event	10	(4.1)	6	(2.5)	16	(3.3)
	Discontinued due to clinical progression	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	

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

Week 12	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	6	(2.4)	4	(1.6)	10	(2.0)
	Subject Died	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
	No Visit Scheduled	28	(11.4)	43	(17.7)	71	(14.5)
	Expected to Complete Questionnaires	203	(82.9)	195	(80.2)	398	(81.6)
	Completed	188	(76.7)	180	(74.1)	368	(75.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	188	(92.6)	180	(92.3)	368	(92.5)
	Not completed	15	(6.1)	15	(6.2)	30	(6.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
	Subject Was Physically Unable To Complete	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.4)
	Other	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	With Visit, No Record	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Missing by Design	42	(17.1)	48	(19.8)	90	(18.4)
	Discontinued due to adverse event	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
Discontinued due to clinical progression	6	(2.4)	8	(3.3)	14	(2.9)	
Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Discontinued due to progressive disease	4	(1.6)	8	(3.3)	12	(2.5)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to withdrawal by subject	7	(2.9)	6	(2.5)	13	(2.7)	
Subject Died	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
No Visit Scheduled	9	(3.7)	12	(4.9)	21	(4.3)	
Expected to Complete Questionnaires	189	(77.1)	171	(70.4)	360	(73.8)	
Completed	151	(61.6)	139	(57.2)	290	(59.4)	
Week 18							

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

	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	151	(79.9)	139	(81.3)	290	(80.6)
	Not completed	38	(15.5)	32	(13.2)	70	(14.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	6	(2.5)	8	(1.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)
	Other	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)
	With Visit, No Record	30	(12.2)	13	(5.3)	43	(8.8)
	Missing by Design	56	(22.9)	72	(29.6)	128	(26.2)
	Discontinued due to adverse event	15	(6.1)	17	(7.0)	32	(6.6)
	Discontinued due to clinical progression	9	(3.7)	14	(5.8)	23	(4.7)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	10	(4.1)	16	(6.6)	26	(5.3)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	11	(4.5)	11	(4.5)	22	(4.5)
	Subject Died	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)
	No Visit Scheduled	6	(2.4)	11	(4.5)	17	(3.5)
Week 24	Expected to Complete Questionnaires	164	(66.9)	135	(55.6)	299	(61.3)
	Completed	126	(51.4)	113	(46.5)	239	(49.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	126	(76.8)	113	(83.7)	239	(79.9)
	Not completed	38	(15.5)	22	(9.1)	60	(12.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)
	Not Completed Due To Site Staff Error	12	(4.9)	5	(2.1)	17	(3.5)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)

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

Week 30	Other	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	19	(7.8)	8	(3.3)	27	(5.5)
	Missing by Design	81	(33.1)	108	(44.4)	189	(38.7)
	Discontinued due to adverse event	23	(9.4)	23	(9.5)	46	(9.4)
	Discontinued due to clinical progression	18	(7.3)	25	(10.3)	43	(8.8)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	18	(7.3)	35	(14.4)	53	(10.9)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	14	(5.7)	13	(5.3)	27	(5.5)
	Subject Died	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)
	No Visit Scheduled	5	(2.0)	6	(2.5)	11	(2.3)
	Expected to Complete Questionnaires	138	(56.3)	103	(42.4)	241	(49.4)
	Completed	109	(44.5)	81	(33.3)	190	(38.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	109	(79.0)	81	(78.6)	190	(78.8)
	Not completed	29	(11.8)	22	(9.1)	51	(10.5)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Not Completed Due To Site Staff Error	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	5	(2.0)	2	(0.8)	7	(1.4)
	Other	4	(1.6)	8	(3.3)	12	(2.5)
	With Visit, No Record	15	(6.1)	7	(2.9)	22	(4.5)
	Missing by Design	107	(43.7)	140	(57.6)	247	(50.6)
	Discontinued due to adverse event	23	(9.4)	26	(10.7)	49	(10.0)
	Discontinued due to clinical progression	21	(8.6)	32	(13.2)	53	(10.9)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)

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

Week 36	Discontinued due to progressive disease	32	(13.1)	53	(21.8)	85	(17.4)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	20	(8.2)	14	(5.8)	34	(7.0)
	Subject Died	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	No Visit Scheduled	7	(2.9)	11	(4.5)	18	(3.7)
	Expected to Complete Questionnaires	110	(44.9)	77	(31.7)	187	(38.3)
	Completed	95	(38.8)	66	(27.2)	161	(33.0)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	95	(86.4)	66	(85.7)	161	(86.1)
	Not completed	15	(6.1)	11	(4.5)	26	(5.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Other	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	7	(2.9)	5	(2.1)	12	(2.5)
	Missing by Design	135	(55.1)	166	(68.3)	301	(61.7)
	Discontinued due to adverse event	24	(9.8)	27	(11.1)	51	(10.5)
	Discontinued due to clinical progression	25	(10.2)	39	(16.0)	64	(13.1)
Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
Discontinued due to progressive disease	50	(20.4)	77	(31.7)	127	(26.0)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to withdrawal by subject	19	(7.8)	15	(6.2)	34	(7.0)	
Subject Died	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	
No Visit Scheduled	8	(3.3)	4	(1.6)	12	(2.5)	
Expected to Complete Questionnaires	85	(34.7)	58	(23.9)	143	(29.3)	
Completed	71	(29.0)	47	(19.3)	118	(24.2)	
Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	71	(83.5)	47	(81.0)	118	(82.5)	
Week 42							

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

	Not completed	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	9	(3.7)	4	(1.6)	13	(2.7)
	Missing by Design	160	(65.3)	185	(76.1)	345	(70.7)
	Discontinued due to adverse event	27	(11.0)	30	(12.3)	57	(11.7)
	Discontinued due to clinical progression	31	(12.7)	41	(16.9)	72	(14.8)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Discontinued due to progressive disease	66	(26.9)	89	(36.6)	155	(31.8)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	22	(9.0)	16	(6.6)	38	(7.8)
	Subject Died	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	No Visit Scheduled	7	(2.9)	4	(1.6)	11	(2.3)
Week 48	Expected to Complete Questionnaires	73	(29.8)	51	(21.0)	124	(25.4)
	Completed	64	(26.1)	43	(17.7)	107	(21.9)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	64	(87.7)	43	(84.3)	107	(86.3)
	Not completed	9	(3.7)	8	(3.3)	17	(3.5)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Other	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)

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

With Visit, No Record	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
Missing by Design	172	(70.2)	192	(79.0)	364	(74.6)
Discontinued due to adverse event	29	(11.8)	29	(11.9)	58	(11.9)
Discontinued due to clinical progression	33	(13.5)	42	(17.3)	75	(15.4)
Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Discontinued due to progressive disease	75	(30.6)	97	(39.9)	172	(35.2)
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to withdrawal by subject	23	(9.4)	18	(7.4)	41	(8.4)
Subject Died	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
No Visit Scheduled	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 19APR2021

Anhang 4-G4.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

Tabelle 4G-13: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS (KEYNOTE 062)

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N=246		Chemotherapy N=243		Total N=489	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Baseline	Expected to Complete Questionnaires	246	(100.0)	243	(100.0)	489	(100.0)
	Completed	231	(93.9)	235	(96.7)	466	(95.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	231	(93.9)	235	(96.7)	466	(95.3)
	Not completed	15	(6.1)	8	(3.3)	23	(4.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	6	(2.4)	4	(1.6)	10	(2.0)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Other	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)
	With Visit, No Record	5	(2.0)	2	(0.8)	7	(1.4)
	Missing by Design	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Week 3	No Visit Scheduled	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	229	(93.1)	235	(96.7)	464	(94.9)
	Completed	216	(87.8)	221	(90.9)	437	(89.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	216	(94.3)	221	(94.0)	437	(94.2)
	Not completed	13	(5.3)	14	(5.8)	27	(5.5)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	Other	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	With Visit, No Record	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Missing by Design	17	(6.9)	8	(3.3)	25	(5.1)
	Discontinued due to adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject Died	6	(2.4)	1	(0.4)	7	(1.4)	
No Visit Scheduled	11	(4.5)	7	(2.9)	18	(3.7)	
Week 6	Expected to Complete Questionnaires	193	(78.5)	195	(80.2)	388	(79.3)
	Completed	180	(73.2)	180	(74.1)	360	(73.6)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	180	(93.3)	180	(92.3)	360	(92.8)
	Not completed	13	(5.3)	15	(6.2)	28	(5.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	7	(2.9)	9	(1.8)
	Subject In Hospital Or Hospice	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)

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

	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	3	(1.2)	5	(2.1)	8	(1.6)
	Other	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Missing by Design	53	(21.5)	48	(19.8)	101	(20.7)
	Discontinued due to adverse event	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to clinical progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Subject Died	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	No Visit Scheduled	48	(19.5)	46	(18.9)	94	(19.2)
Week 9	Expected to Complete Questionnaires	198	(80.5)	181	(74.5)	379	(77.5)
	Completed	182	(74.0)	167	(68.7)	349	(71.4)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	182	(91.9)	167	(92.3)	349	(92.1)
	Not completed	16	(6.5)	14	(5.8)	30	(6.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)
	Other	6	(2.4)	5	(2.1)	11	(2.2)
	With Visit, No Record	6	(2.4)	3	(1.2)	9	(1.8)
	Missing by Design	48	(19.5)	62	(25.5)	110	(22.5)
	Discontinued due to adverse event	10	(4.1)	6	(2.5)	16	(3.3)
	Discontinued due to clinical progression	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)

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

Week 12	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Discontinued due to protocol violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to withdrawal by subject	6	(2.4)	4	(1.6)	10	(2.0)
	Subject Died	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
	No Visit Scheduled	28	(11.4)	43	(17.7)	71	(14.5)
	Expected to Complete Questionnaires	203	(82.5)	195	(80.2)	398	(81.4)
	Completed	190	(77.2)	180	(74.1)	370	(75.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	190	(93.6)	180	(92.3)	370	(93.0)
	Not completed	13	(5.3)	15	(6.2)	28	(5.7)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Not Completed Due To Site Staff Error	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.4)
	Other	5	(2.0)	3	(1.2)	8	(1.6)
	With Visit, No Record	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
	Missing by Design	43	(17.5)	48	(19.8)	91	(18.6)
	Discontinued due to adverse event	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
	Discontinued due to clinical progression	7	(2.8)	8	(3.3)	15	(3.1)
	Discontinued due to lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	4	(1.6)	8	(3.3)	12	(2.5)
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to withdrawal by subject	7	(2.8)	6	(2.5)	13	(2.7)	
Subject Died	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
No Visit Scheduled	9	(3.7)	12	(4.9)	21	(4.3)	

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

Week 18	Expected to Complete Questionnaires	189	(76.8)	171	(70.4)	360	(73.6)
	Completed	151	(61.4)	141	(58.0)	292	(59.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	151	(79.9)	141	(82.5)	292	(81.1)
	Not completed	38	(15.4)	30	(12.3)	68	(13.9)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	6	(2.5)	8	(1.6)
	Subject In Hospital Or Hospice	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2	(0.8)	5	(2.1)	7	(1.4)
	Other	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)
	With Visit, No Record	30	(12.2)	12	(4.9)	42	(8.6)
	Missing by Design	57	(23.2)	72	(29.6)	129	(26.4)
	Discontinued due to adverse event	15	(6.1)	17	(7.0)	32	(6.5)
	Discontinued due to clinical progression	10	(4.1)	14	(5.8)	24	(4.9)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	10	(4.1)	16	(6.6)	26	(5.3)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to withdrawal by subject	11	(4.5)	11	(4.5)	22	(4.5)	
Subject Died	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	
No Visit Scheduled	6	(2.4)	11	(4.5)	17	(3.5)	
Week 24	Expected to Complete Questionnaires	164	(66.7)	135	(55.6)	299	(61.1)
	Completed	126	(51.2)	112	(46.1)	238	(48.7)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	126	(76.8)	112	(83.0)	238	(79.6)
	Not completed	38	(15.4)	23	(9.5)	61	(12.5)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)
	Not Completed Due To Site Staff Error	12	(4.9)	5	(2.1)	17	(3.5)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)

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

	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	2	(0.8)	3	(1.2)	5	(1.0)
	Other	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	19	(7.7)	9	(3.7)	28	(5.7)
	Missing by Design	82	(33.3)	108	(44.4)	190	(38.9)
	Discontinued due to adverse event	23	(9.3)	23	(9.5)	46	(9.4)
	Discontinued due to clinical progression	19	(7.7)	25	(10.3)	44	(9.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Discontinued due to progressive disease	18	(7.3)	35	(14.4)	53	(10.8)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	14	(5.7)	13	(5.3)	27	(5.5)
	Subject Died	0	(0.0)	4	(1.6)	4	(0.8)
	No Visit Scheduled	5	(2.0)	6	(2.5)	11	(2.2)
Week 30	Expected to Complete Questionnaires	138	(56.1)	103	(42.4)	241	(49.3)
	Completed	110	(44.7)	82	(33.7)	192	(39.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	110	(79.7)	82	(79.6)	192	(79.7)
	Not completed	28	(11.4)	21	(8.6)	49	(10.0)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)
	Not Completed Due To Site Staff Error	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Subject Refused For Other Reasons	5	(2.0)	2	(0.8)	7	(1.4)
	Other	3	(1.2)	6	(2.5)	9	(1.8)
	With Visit, No Record	15	(6.1)	7	(2.9)	22	(4.5)
	Missing by Design	108	(43.9)	140	(57.6)	248	(50.7)
	Discontinued due to adverse event	23	(9.3)	26	(10.7)	49	(10.0)
	Discontinued due to clinical progression	22	(8.9)	32	(13.2)	54	(11.0)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

Week 36	Discontinued due to excluded medication	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Discontinued due to progressive disease	32	(13.0)	53	(21.8)	85	(17.4)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	20	(8.1)	14	(5.8)	34	(7.0)
	Subject Died	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	No Visit Scheduled	7	(2.8)	11	(4.5)	18	(3.7)
	Expected to Complete Questionnaires	110	(44.7)	77	(31.7)	187	(38.2)
	Completed	97	(39.4)	66	(27.2)	163	(33.3)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	97	(88.2)	66	(85.7)	163	(87.2)
	Not completed	13	(5.3)	11	(4.5)	24	(4.9)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	2	(0.8)	4	(1.6)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Other	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)
	With Visit, No Record	7	(2.8)	5	(2.1)	12	(2.5)
	Missing by Design	136	(55.3)	166	(68.3)	302	(61.8)
	Discontinued due to adverse event	24	(9.8)	27	(11.1)	51	(10.4)
	Discontinued due to clinical progression	26	(10.6)	39	(16.0)	65	(13.3)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)	
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	
Discontinued due to progressive disease	50	(20.3)	77	(31.7)	127	(26.0)	
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	
Discontinued due to withdrawal by subject	19	(7.7)	15	(6.2)	34	(7.0)	
Subject Died	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.8)	
No Visit Scheduled	8	(3.3)	4	(1.6)	12	(2.5)	
Week 42	Expected to Complete Questionnaires	85	(34.6)	58	(23.9)	143	(29.2)

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

	Completed	71	(28.9)	47	(19.3)	118	(24.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	71	(83.5)	47	(81.0)	118	(82.5)
	Not completed	14	(5.7)	11	(4.5)	25	(5.1)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Refused For Other Reasons	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	1	(0.4)	4	(1.6)	5	(1.0)
	With Visit, No Record	9	(3.7)	4	(1.6)	13	(2.7)
	Missing by Design	161	(65.4)	185	(76.1)	346	(70.8)
	Discontinued due to adverse event	27	(11.0)	30	(12.3)	57	(11.7)
	Discontinued due to clinical progression	32	(13.0)	41	(16.9)	73	(14.9)
	Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
	Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
	Discontinued due to progressive disease	66	(26.8)	89	(36.6)	155	(31.7)
	Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	Discontinued due to withdrawal by subject	22	(8.9)	16	(6.6)	38	(7.8)
	Subject Died	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
	No Visit Scheduled	7	(2.8)	4	(1.6)	11	(2.2)
Week 48	Expected to Complete Questionnaires	73	(29.7)	51	(21.0)	124	(25.4)
	Completed	65	(26.4)	43	(17.7)	108	(22.1)
	Compliance (% in those expected to complete questionnaires)	65	(89.0)	43	(84.3)	108	(87.1)
	Not completed	8	(3.3)	8	(3.3)	16	(3.3)
	Subject Did Not Complete Due To Disease Under Study	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
	Not Completed Due To Site Staff Error	4	(1.6)	2	(0.8)	6	(1.2)
	Subject In Hospital Or Hospice	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Was Physically Unable To Complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Subject Lost To Follow-Up/Unable To Contact	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Subject Refused For Other Reasons	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Other	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(1.0)
With Visit, No Record	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
Missing by Design	173	(70.3)	192	(79.0)	365	(74.6)
Discontinued due to adverse event	29	(11.8)	29	(11.9)	58	(11.9)
Discontinued due to clinical progression	34	(13.8)	42	(17.3)	76	(15.5)
Discontinued due to lost to follow-up	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to excluded medication	3	(1.2)	4	(1.6)	7	(1.4)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Discontinued due to progressive disease	75	(30.5)	97	(39.9)	172	(35.2)
Discontinued due to protocol violation	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
Discontinued due to withdrawal by subject	23	(9.3)	18	(7.4)	41	(8.4)
Subject Died	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)
No Visit Scheduled	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.2)

Expected to complete questionnaire includes all patients who do not have missing data due to a missing by design reason.

Compliance is the proportion of patients who completed the PRO questionnaire among those who are **expected to complete the questionnaire** at this time point, excluding those missing by design. All the other categories are defined as the proportion of patients in the analysis population (N).

Missing by design includes: adverse event, death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.

Database Cutoff Date: 19APR2021

Anhang 4-G5: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 859) – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up).

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – KEYNOTE 859

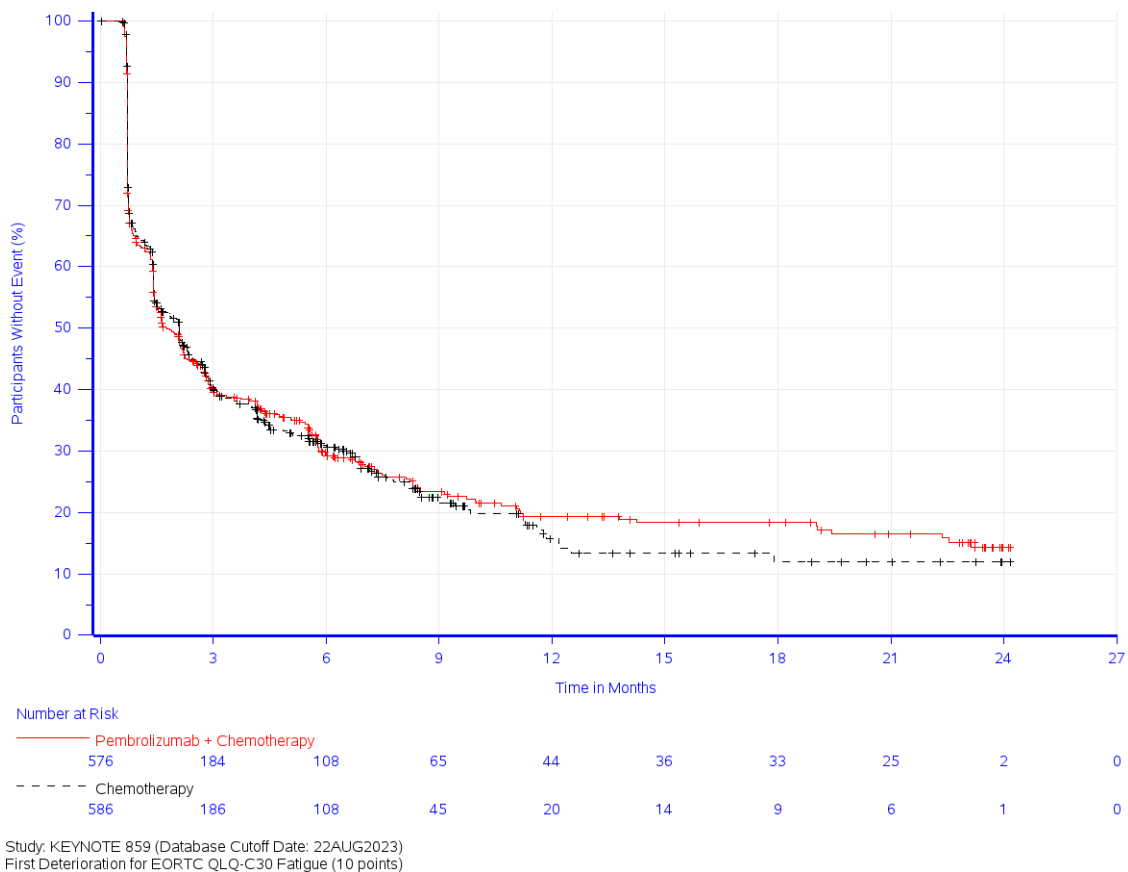


Abbildung 4G-1: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

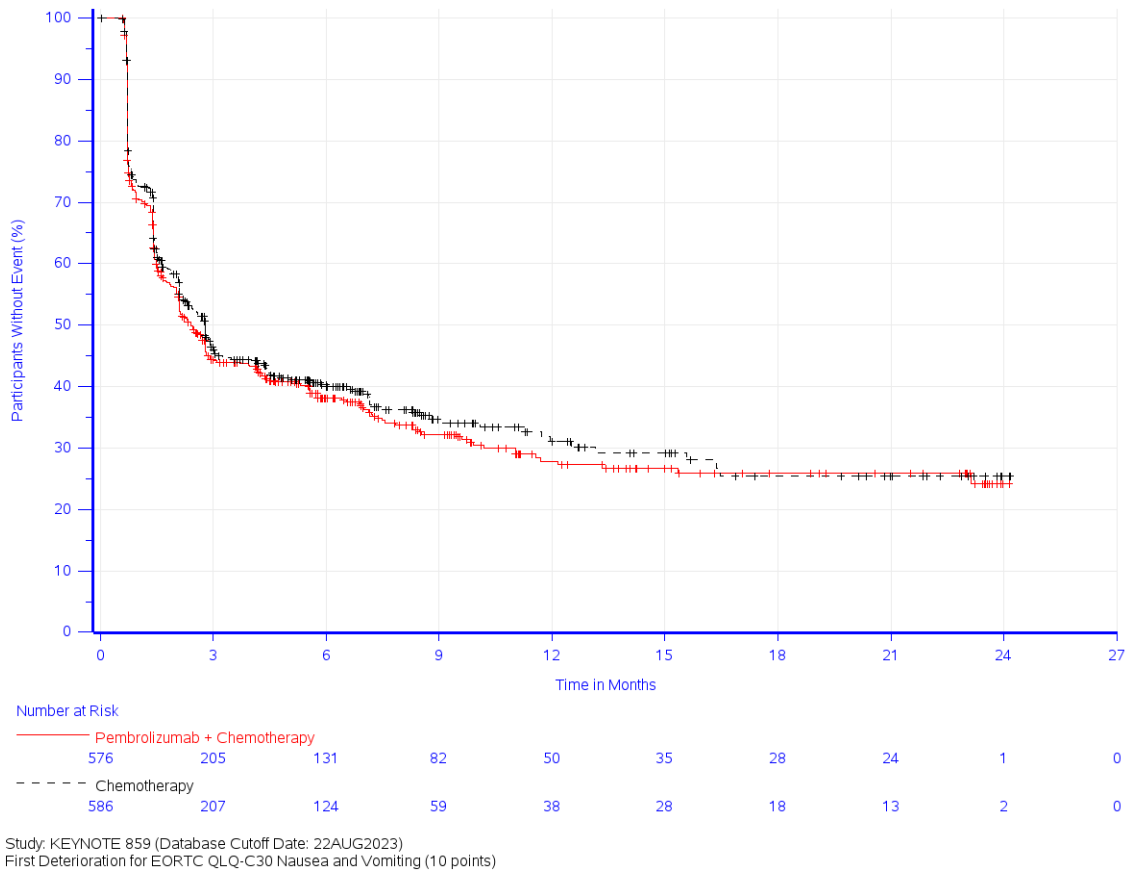


Abbildung 4G-2: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

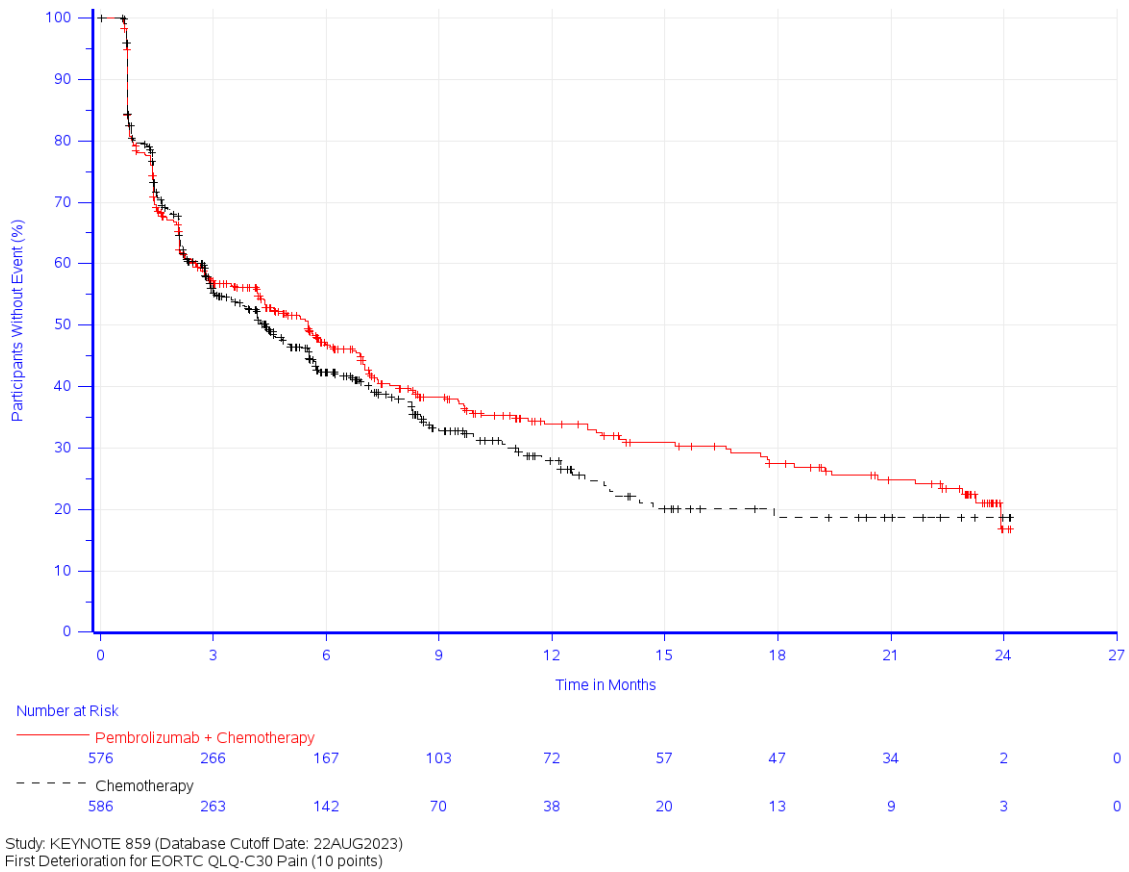


Abbildung 4G-3: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

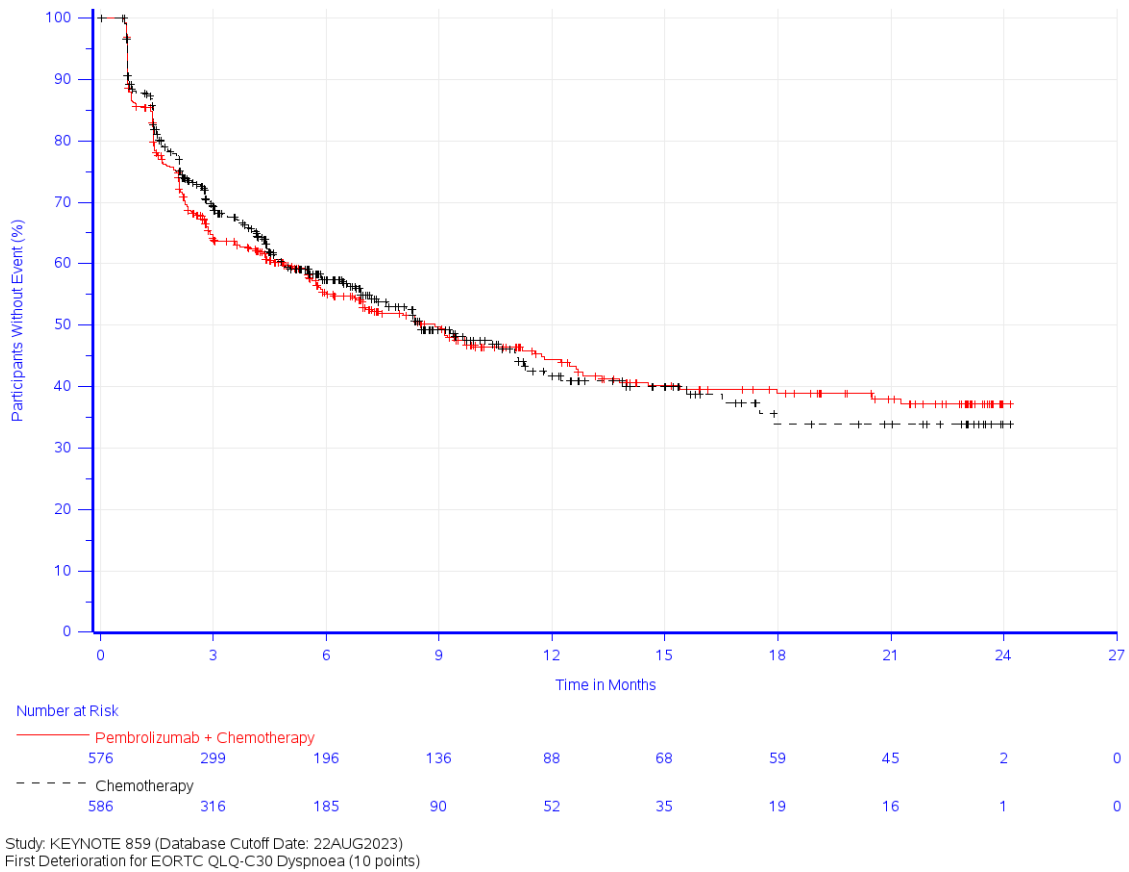


Abbildung 4G-4: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

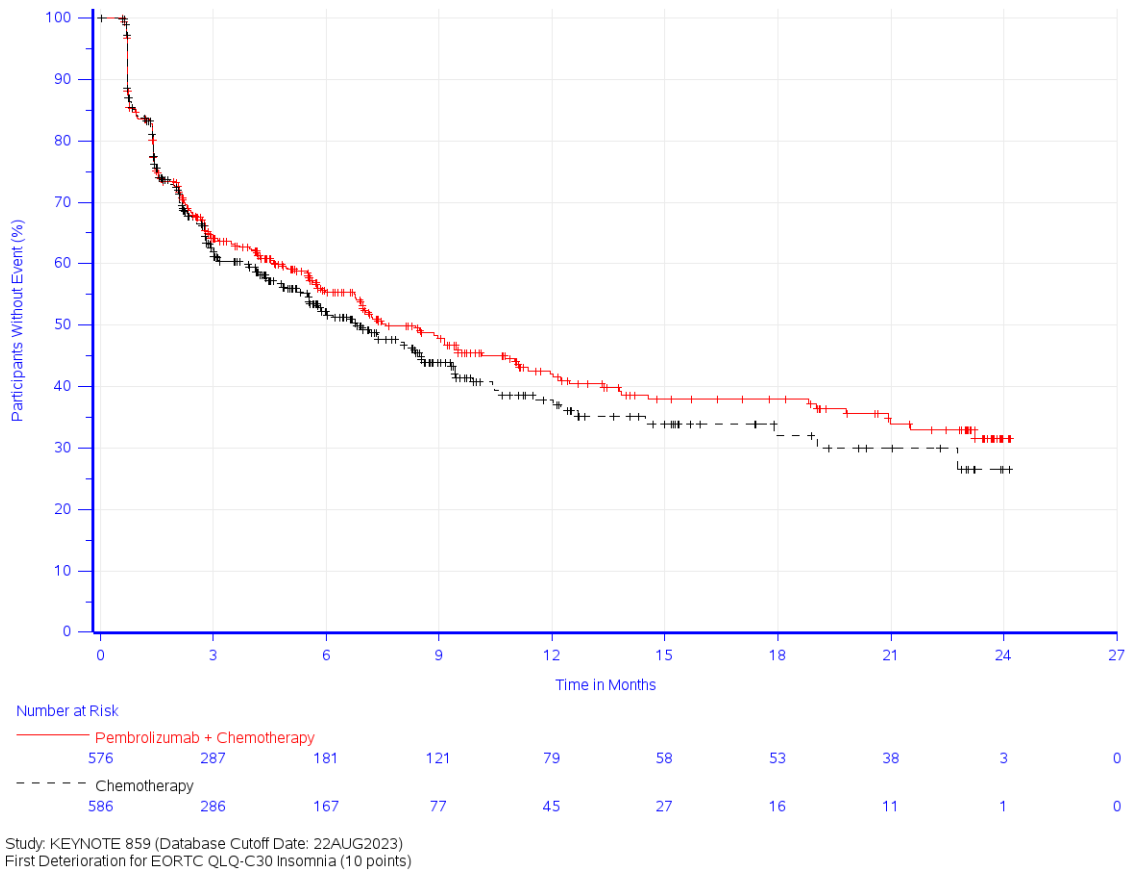


Abbildung 4G-5: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

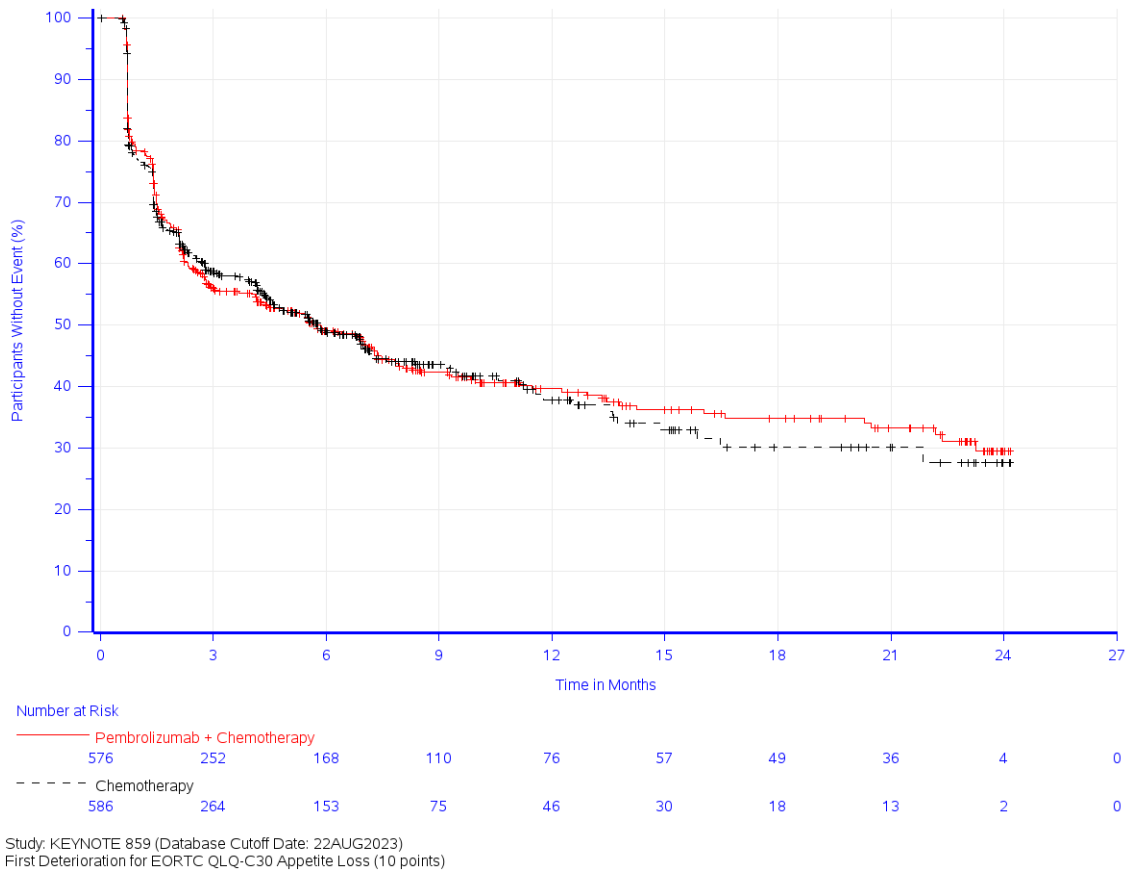


Abbildung 4G-6: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

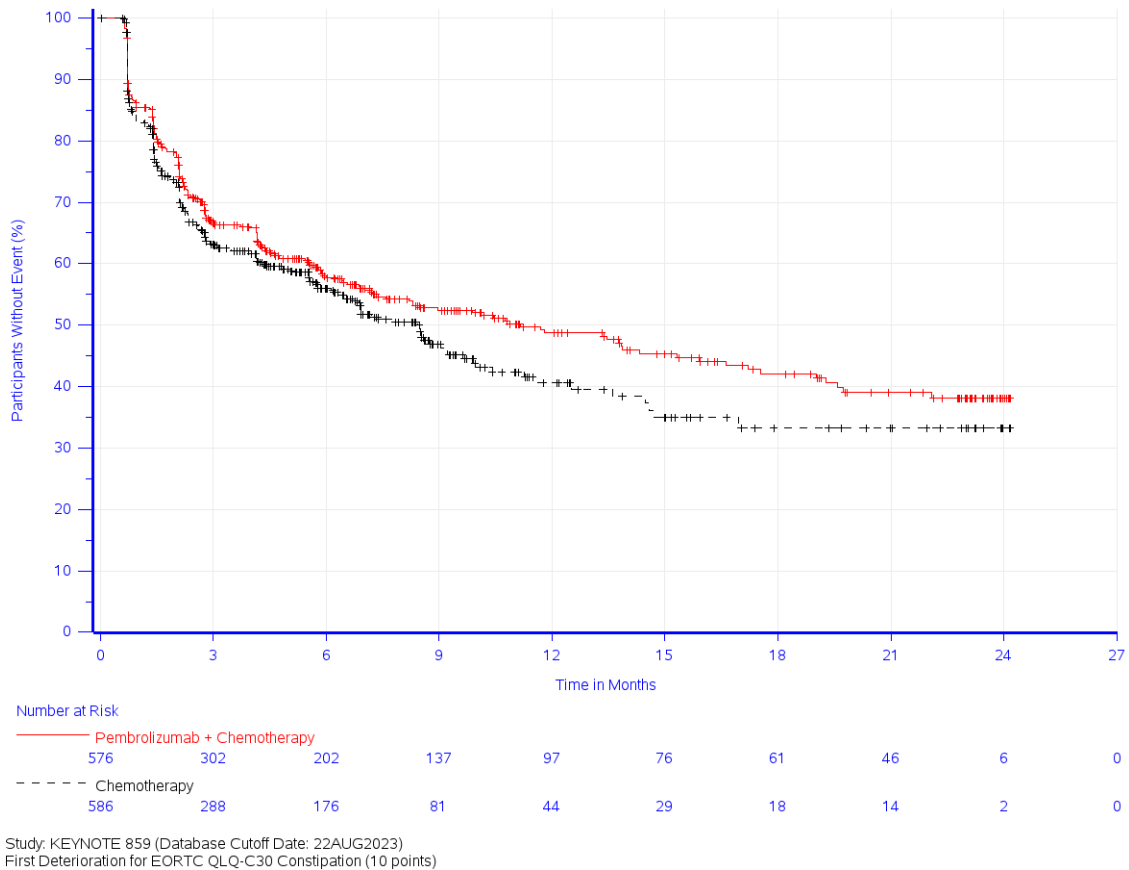


Abbildung 4G-7: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

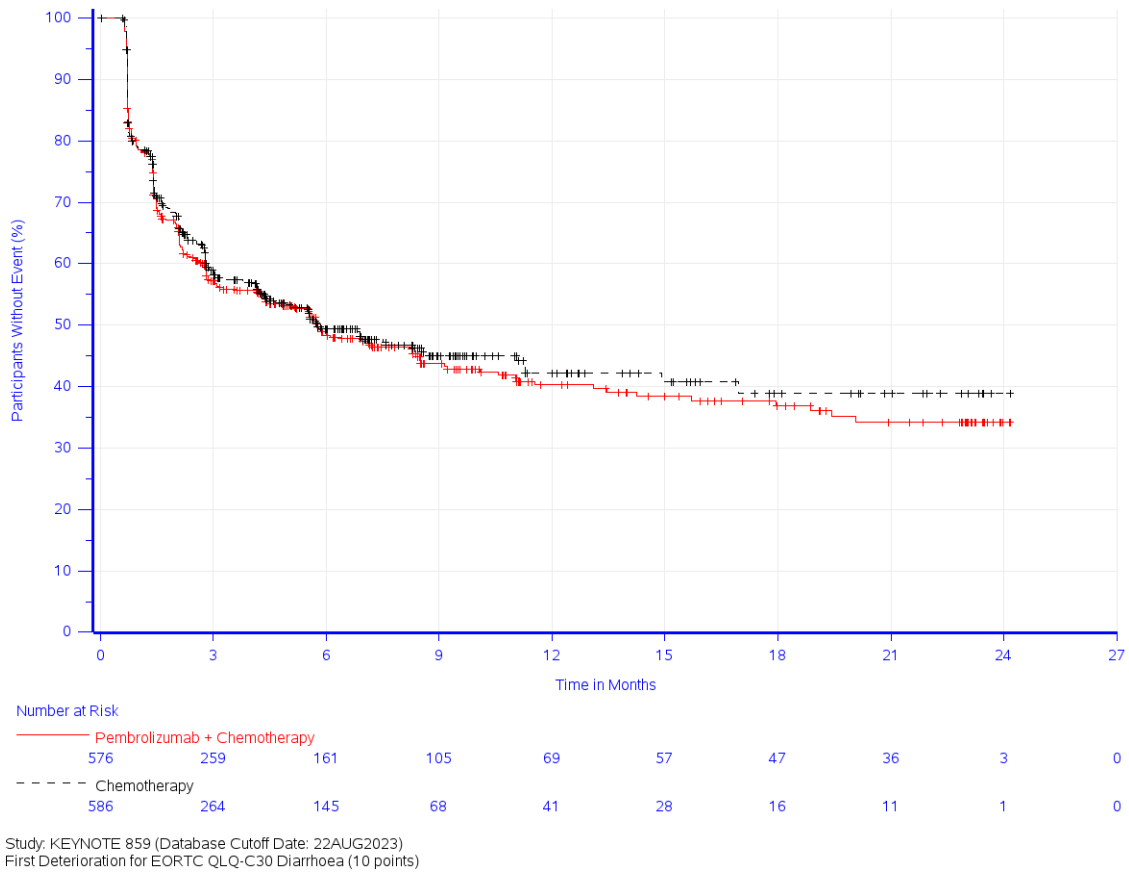
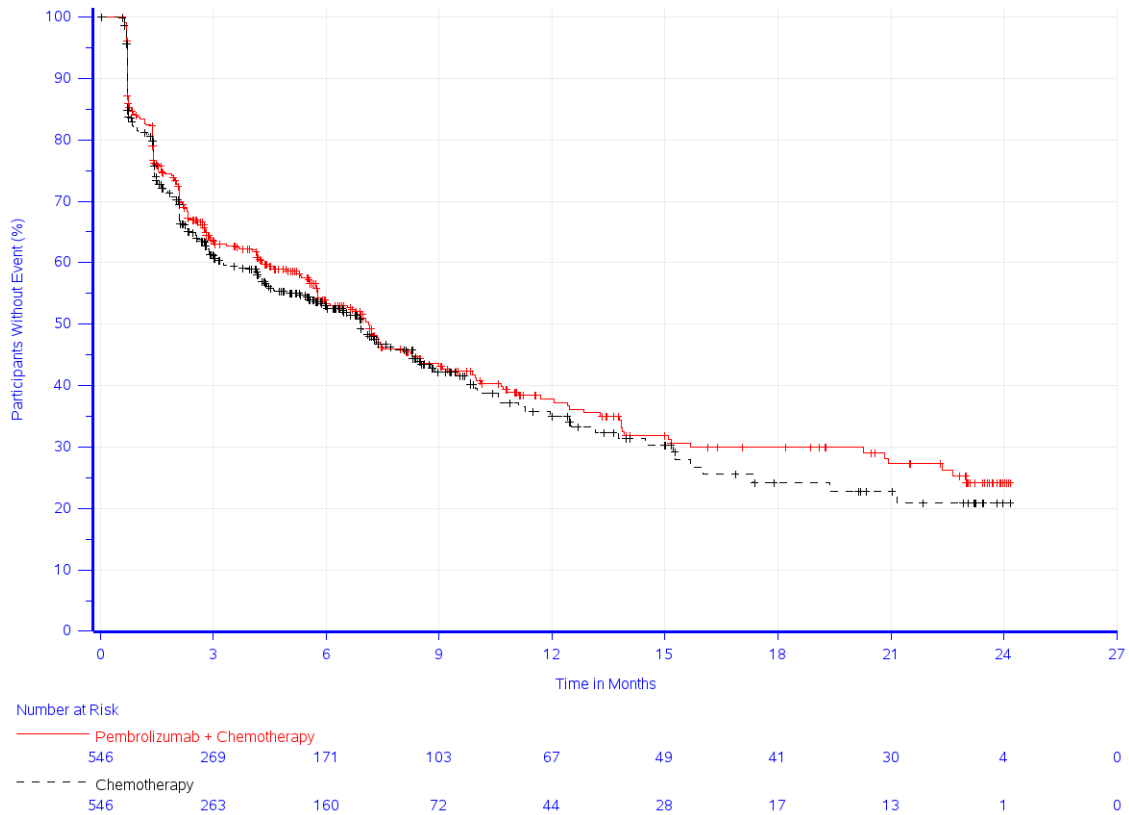


Abbildung 4G-8: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 – KEYNOTE 859



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Dysphagia (10 points)

Abbildung 4G-9: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

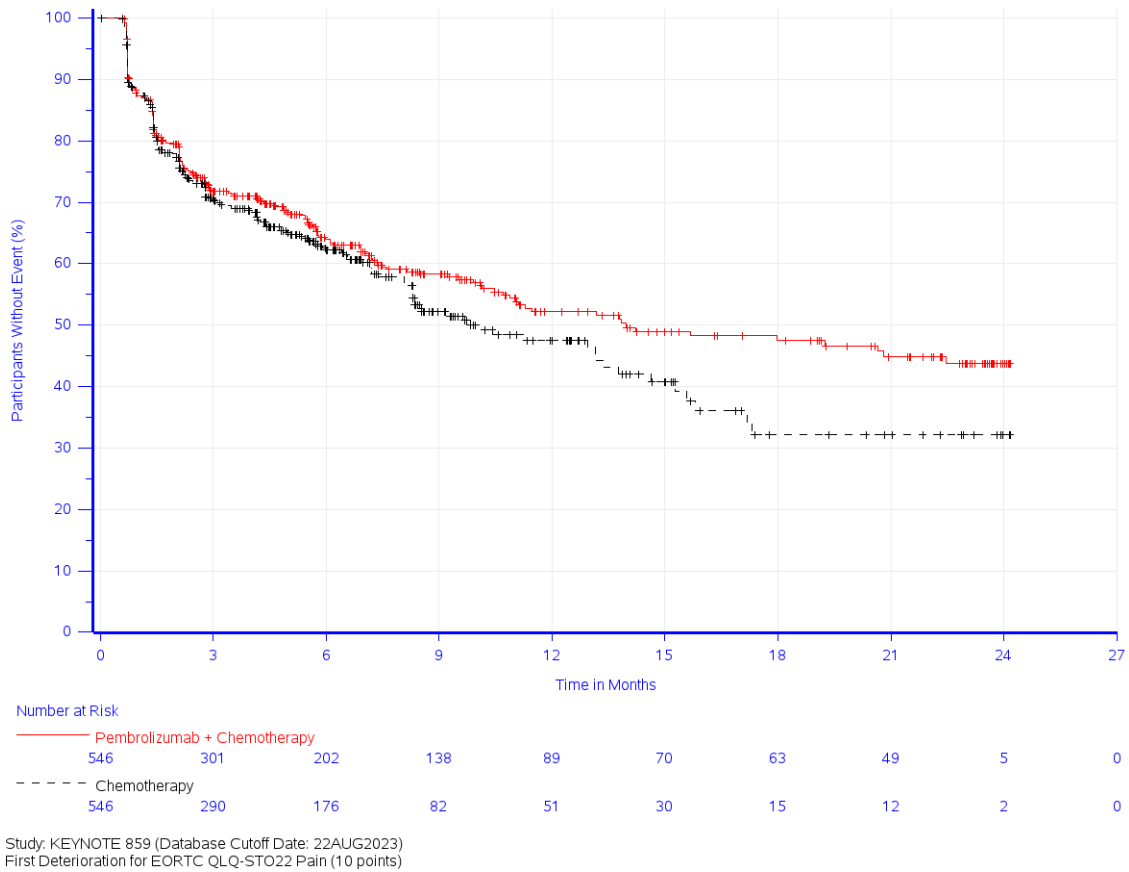
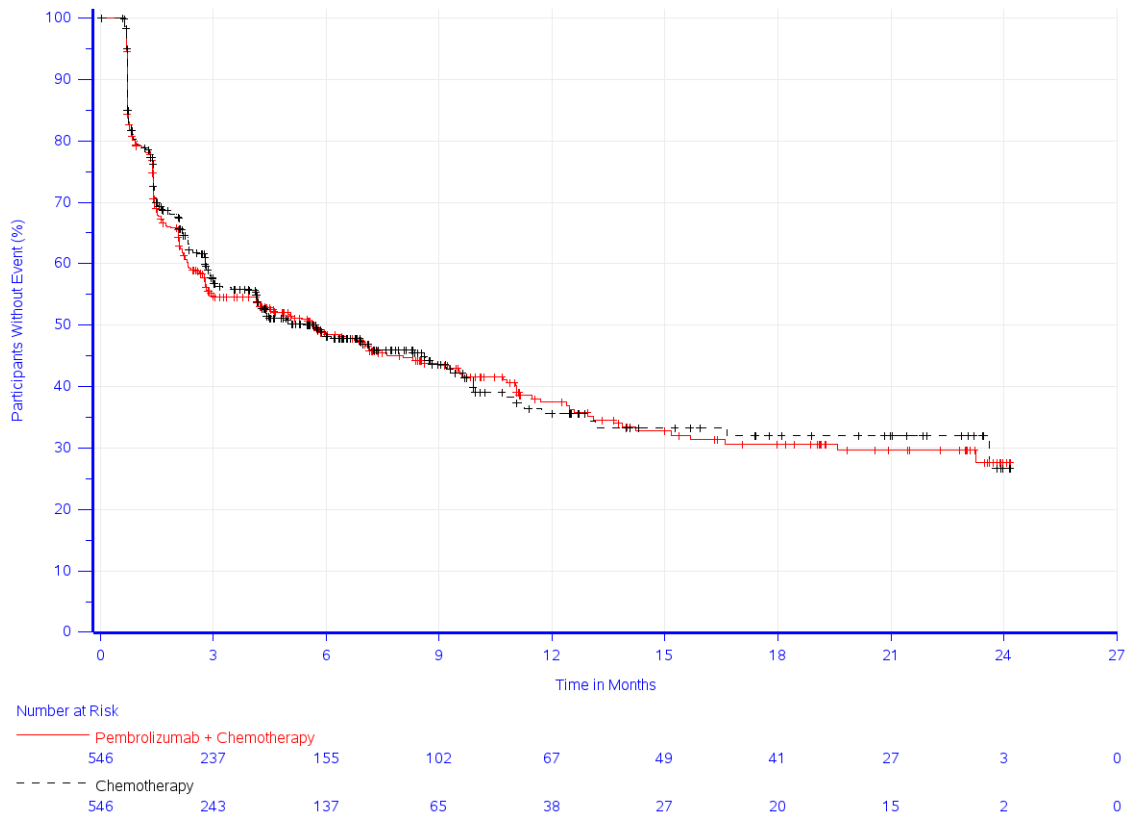
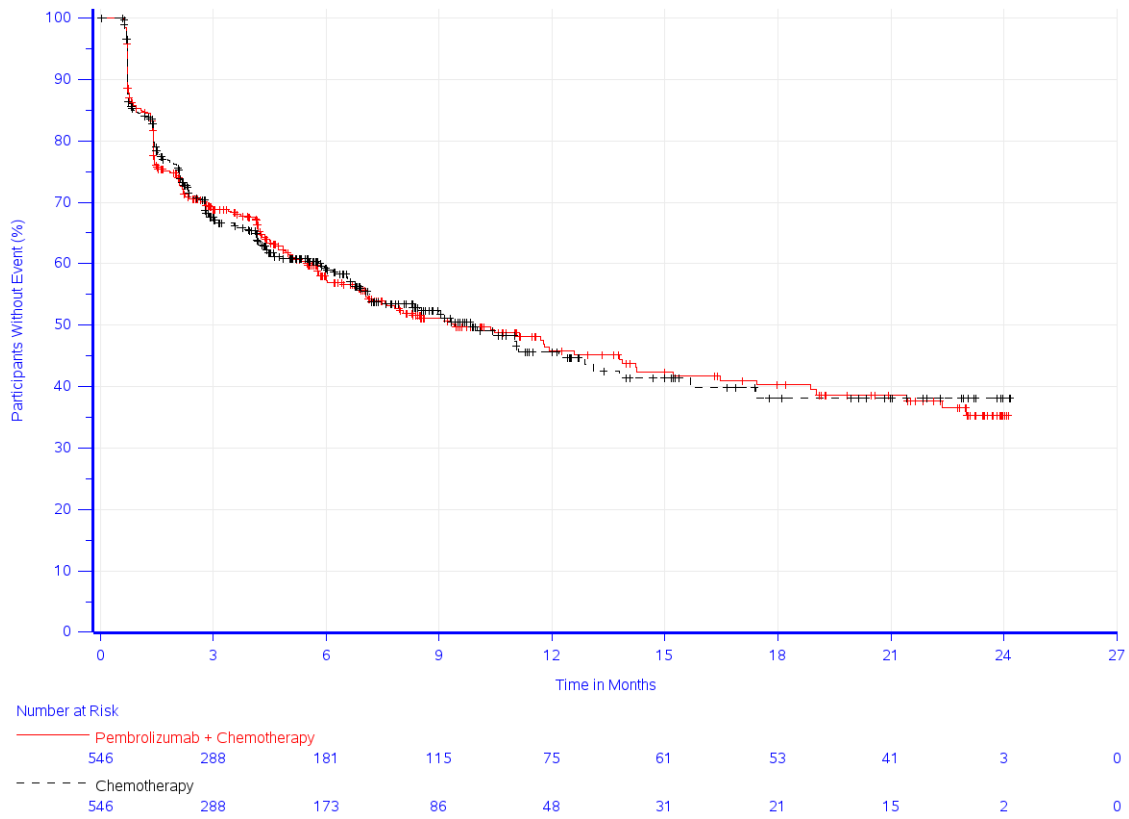


Abbildung 4G-10: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms (10 points)

Abbildung 4G-11: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Eating Restrictions (10 points)

Abbildung 4G-12: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

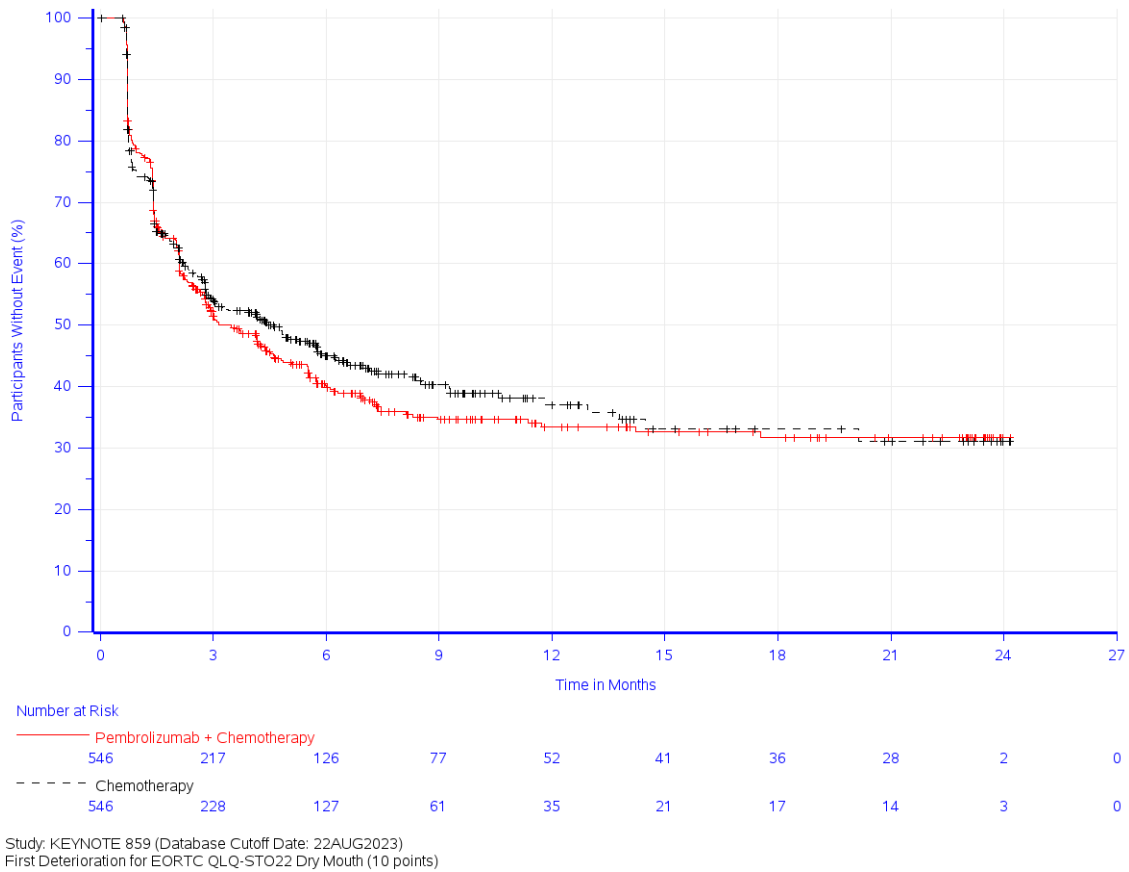


Abbildung 4G-13: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

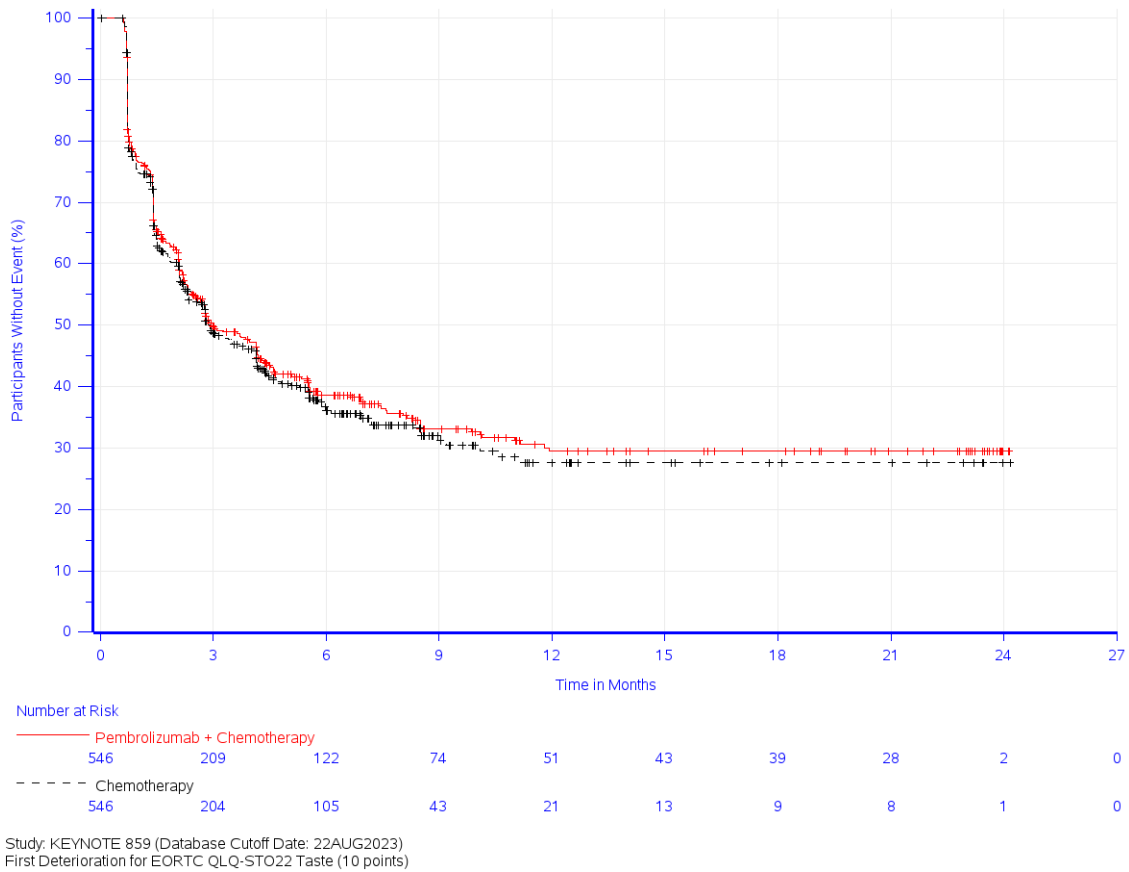


Abbildung 4G-14: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

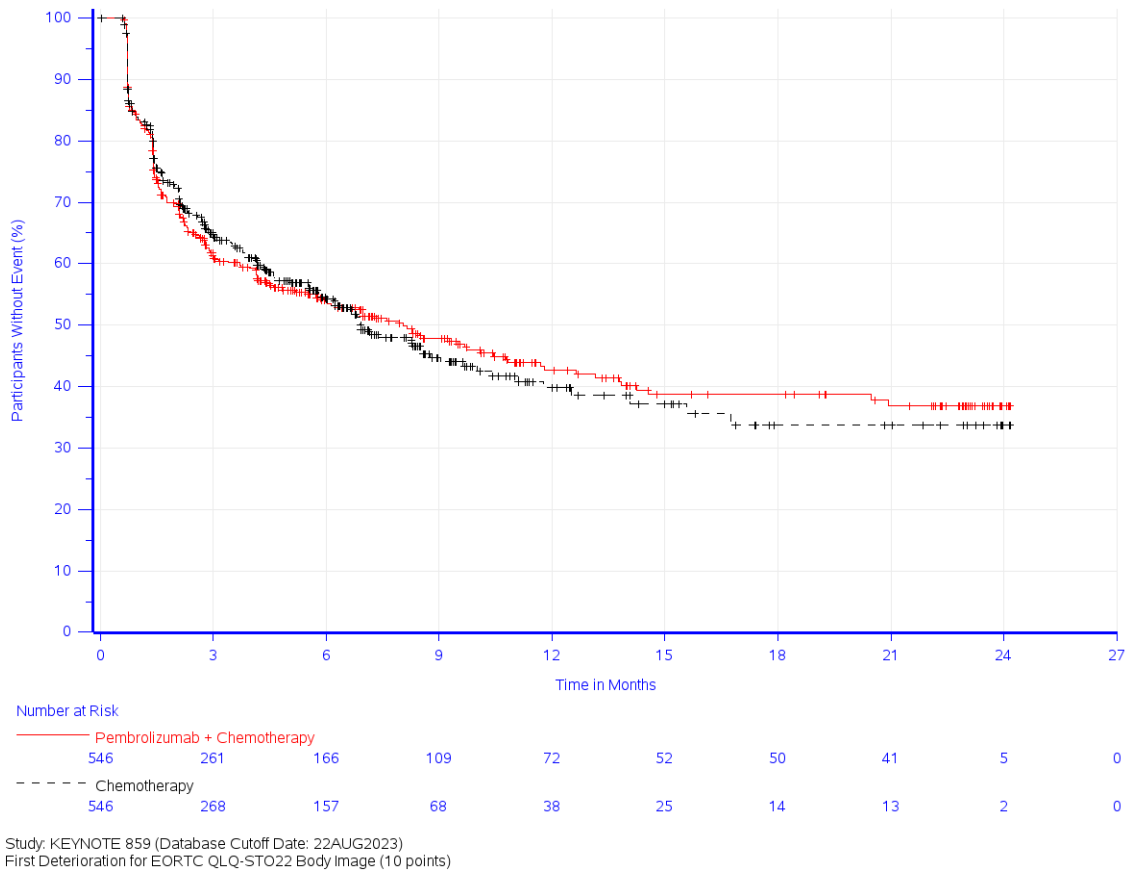


Abbildung 4G-15: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

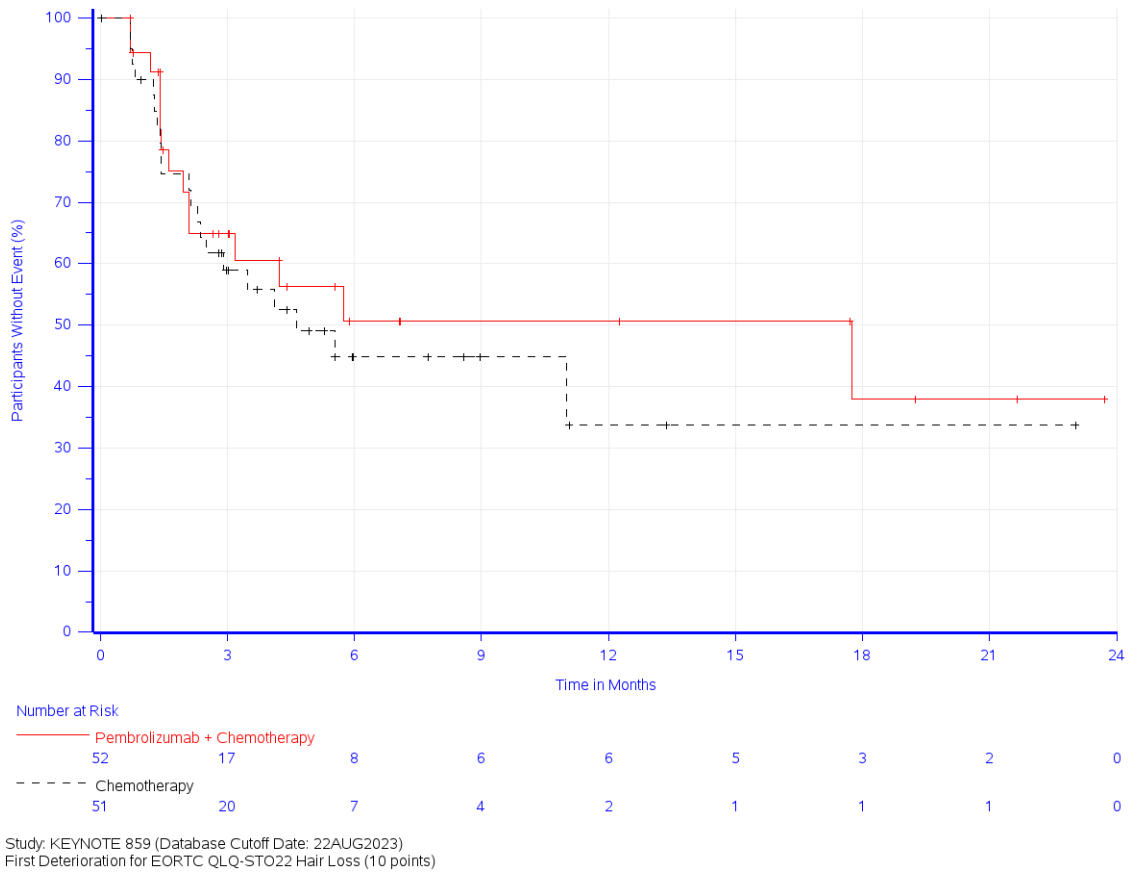


Abbildung 4G-16: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D – KEYNOTE 859

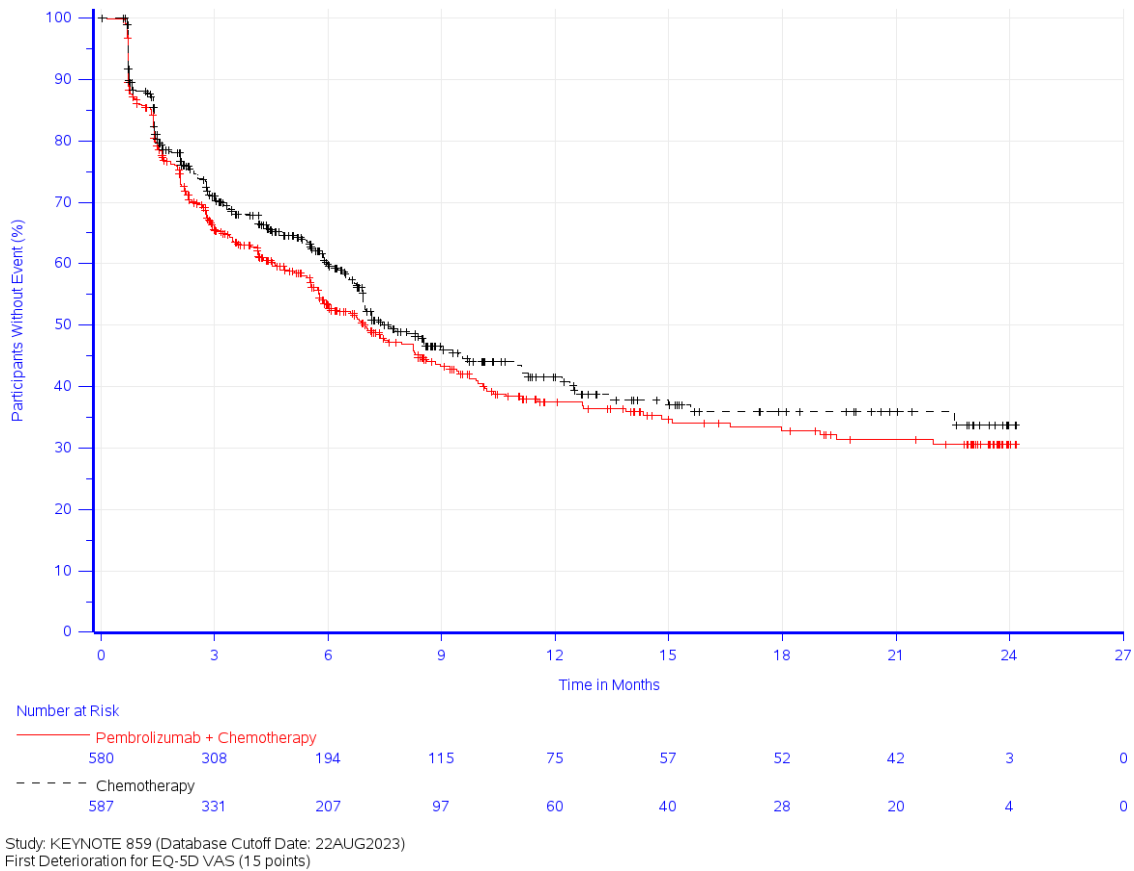


Abbildung 4G-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) (KEYNOTE 859)

Anhang 4-G6: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 590) – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-OES-18 und der EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – KEYNOTE 590

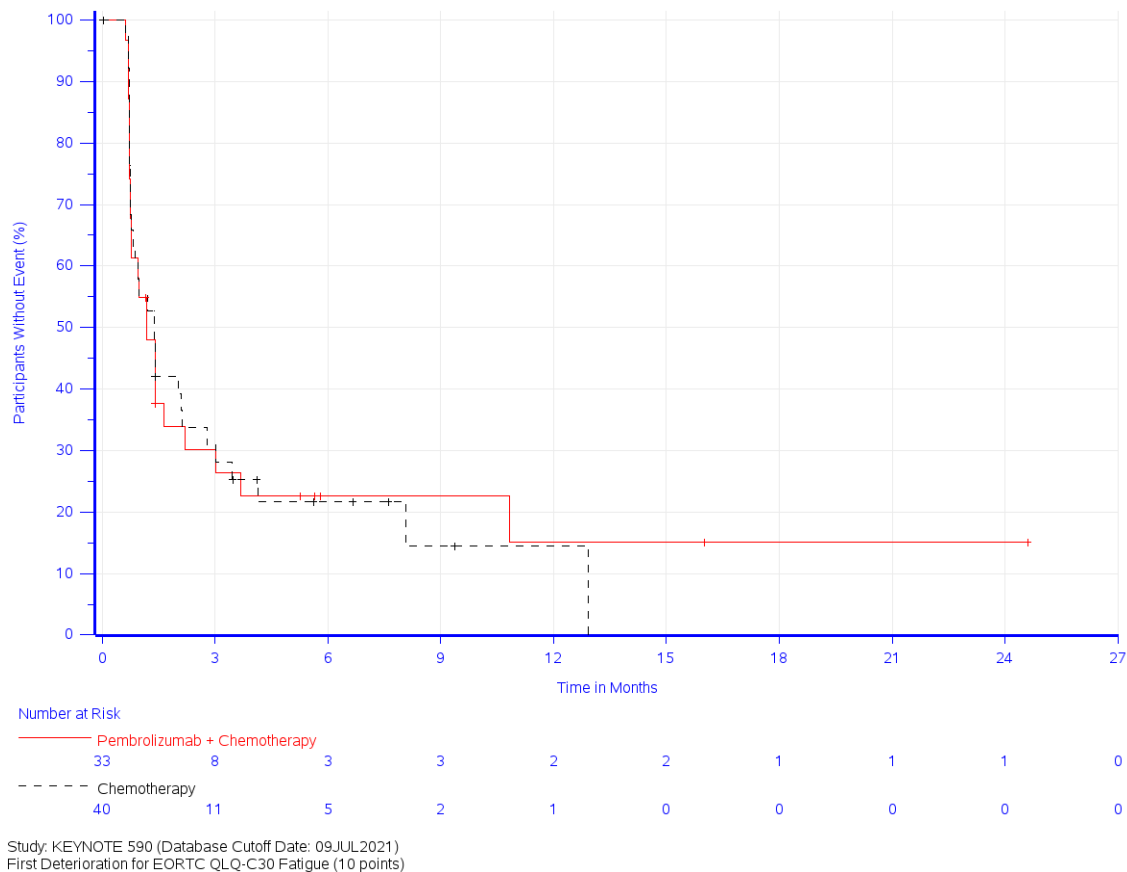


Abbildung 4G-18: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

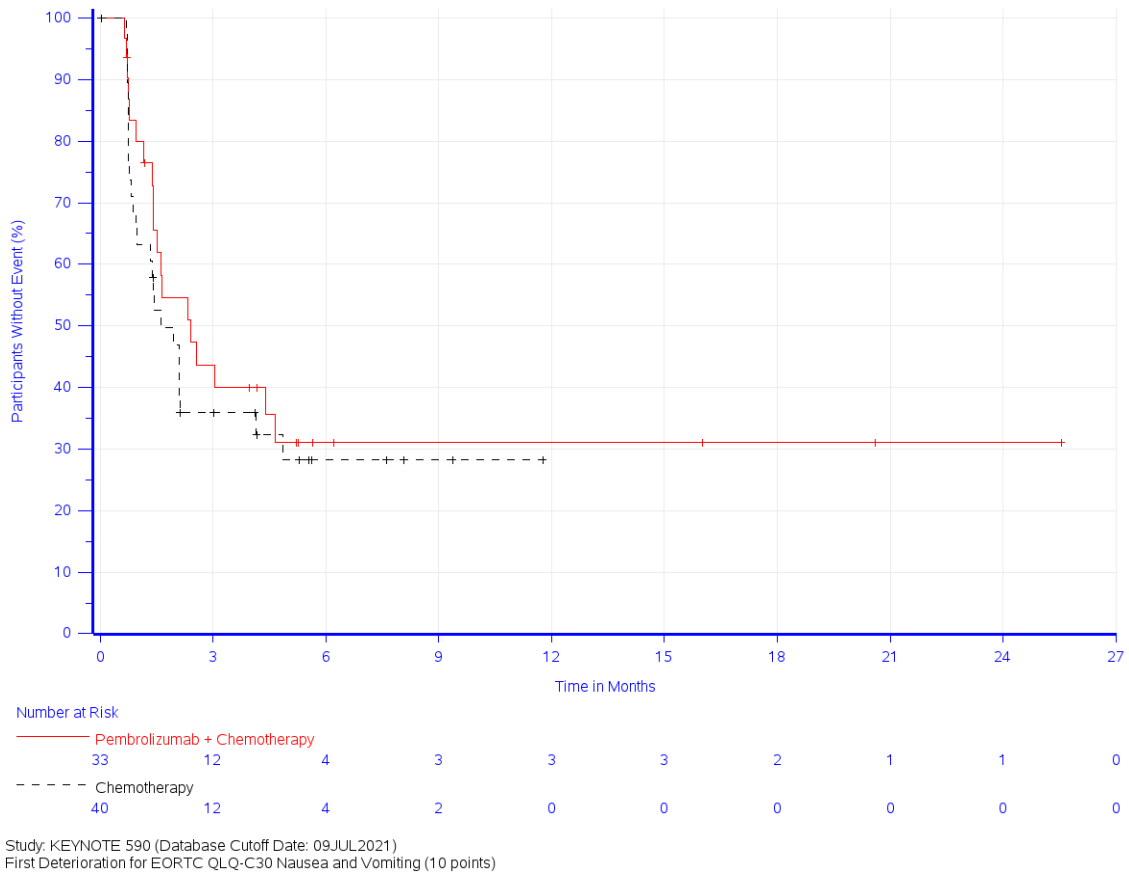


Abbildung 4G-19: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

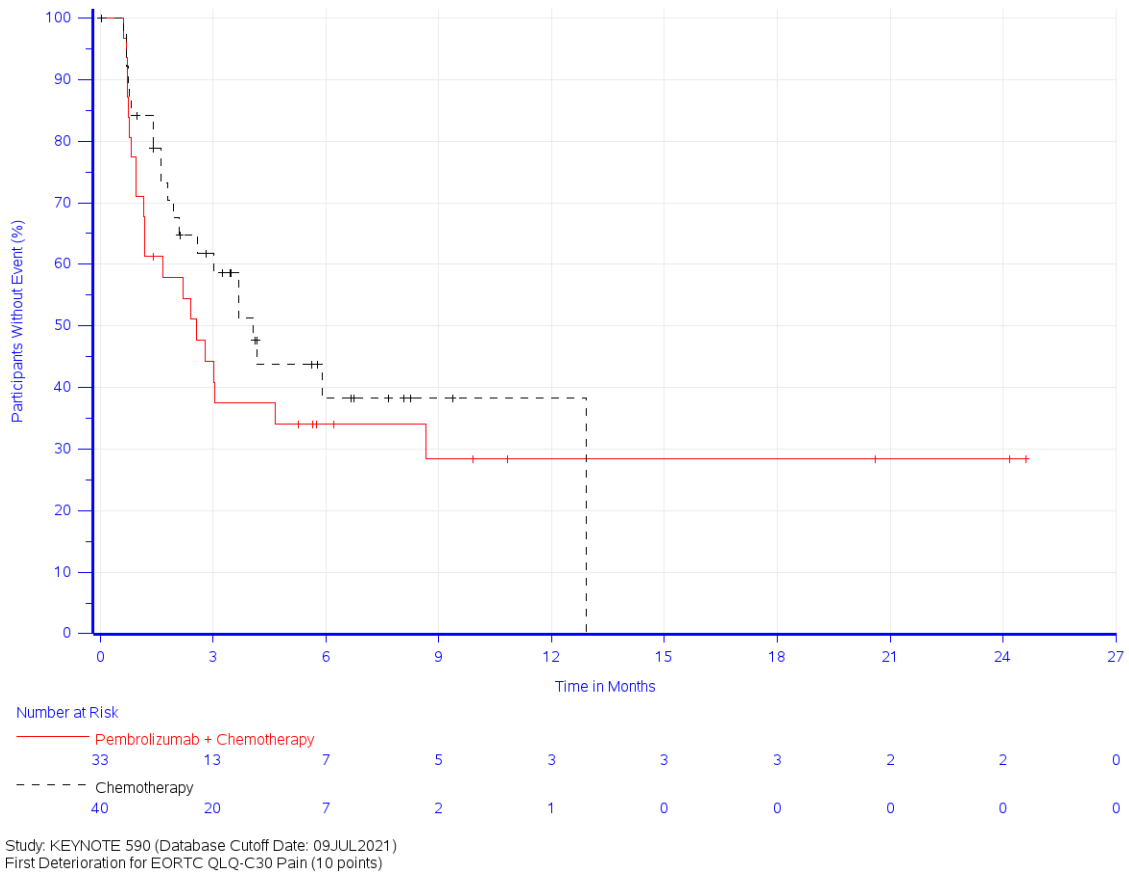


Abbildung 4G-20: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

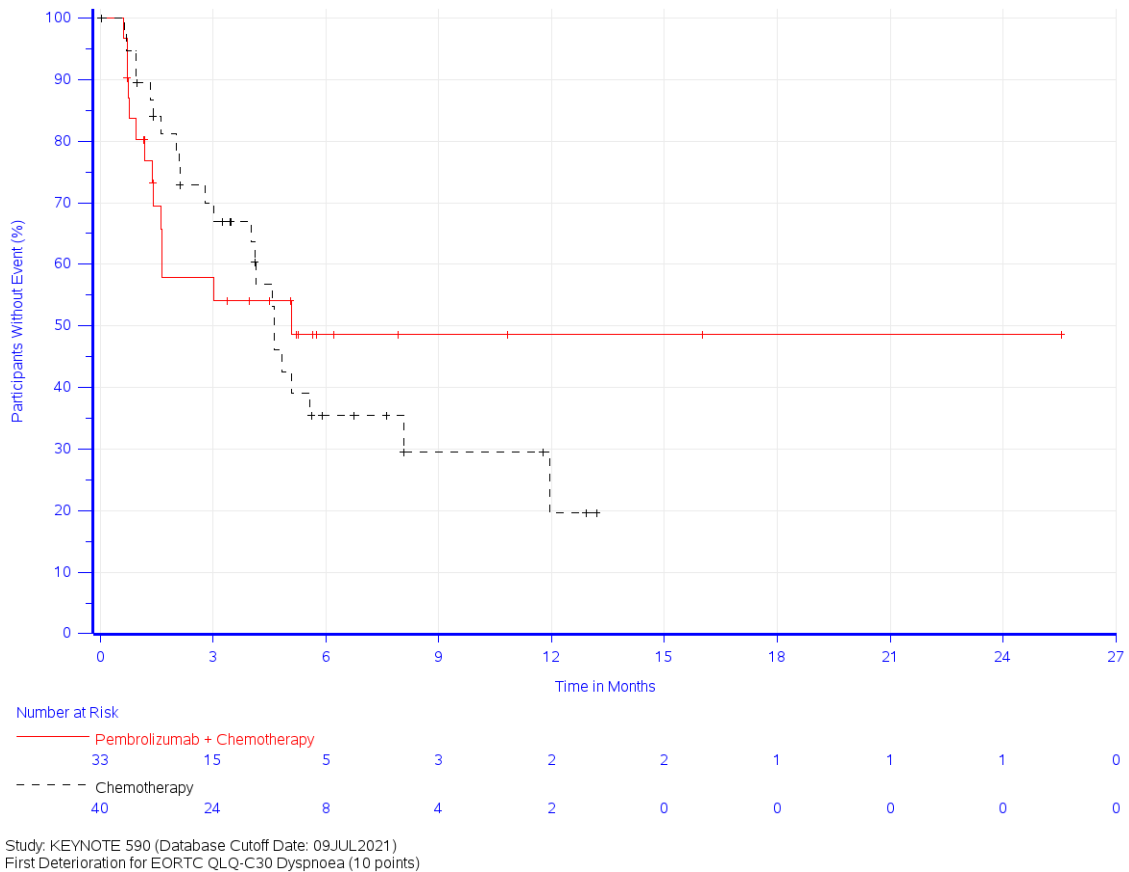


Abbildung 4G-21: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

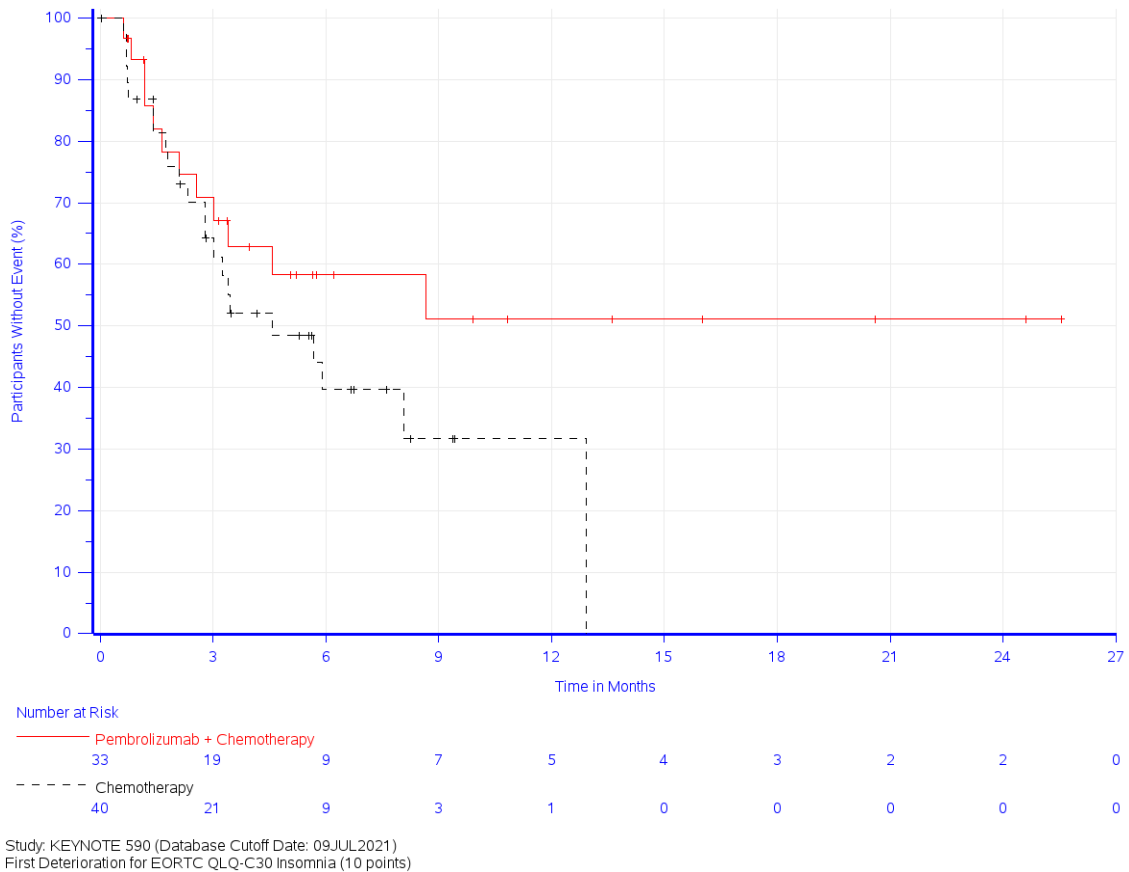


Abbildung 4G-22: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

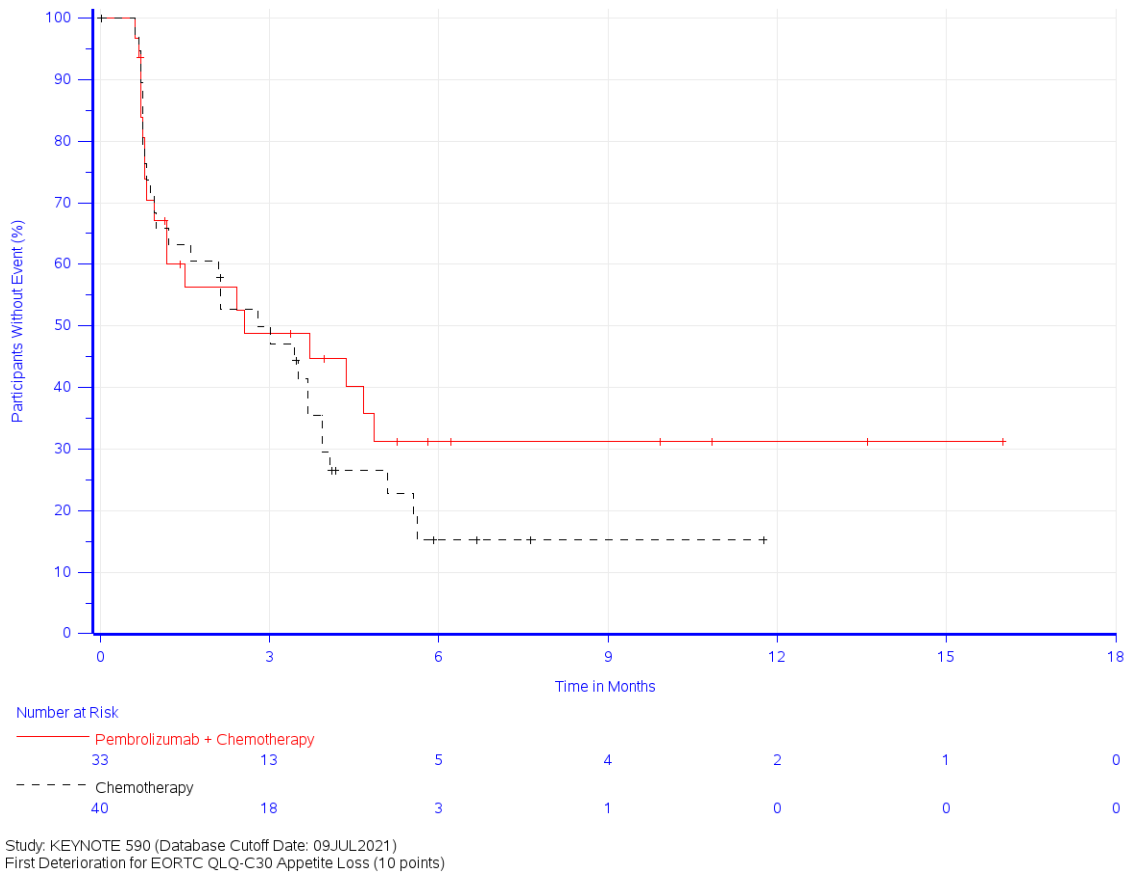


Abbildung 4G-23: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

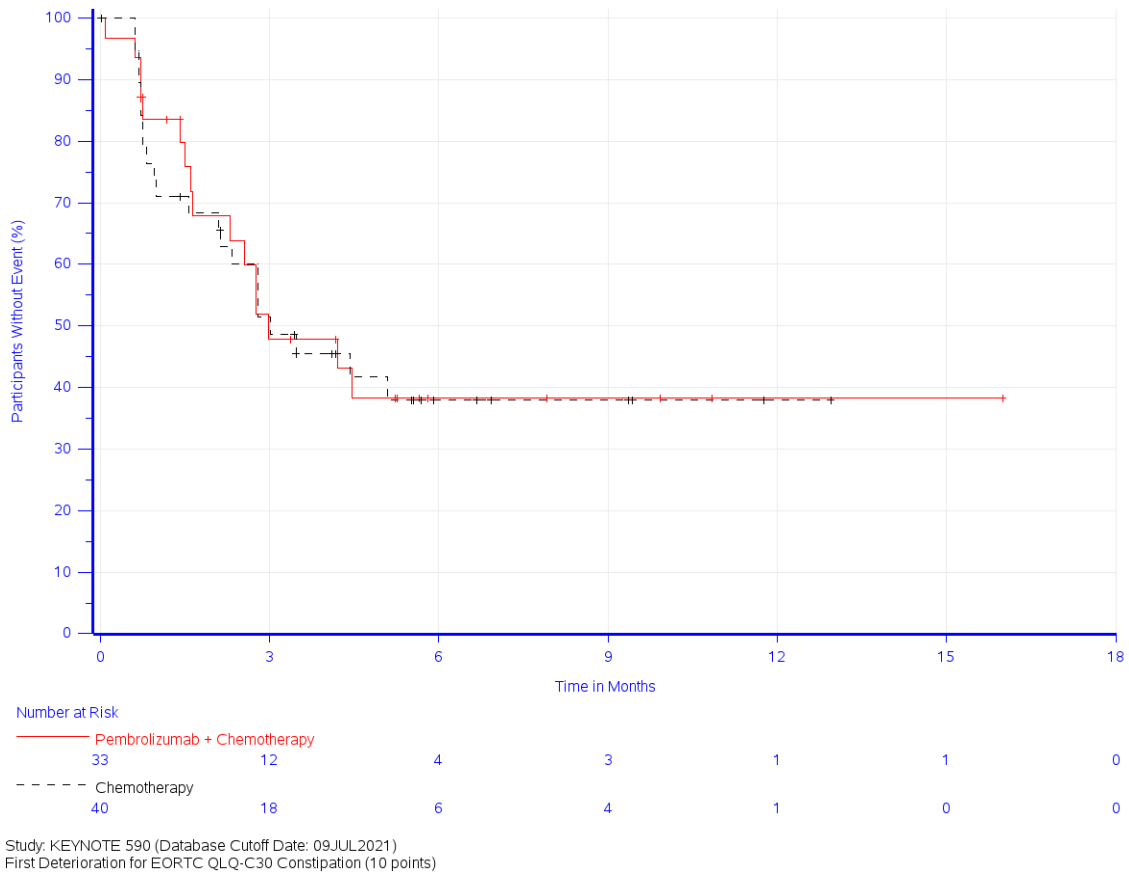


Abbildung 4G-24: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

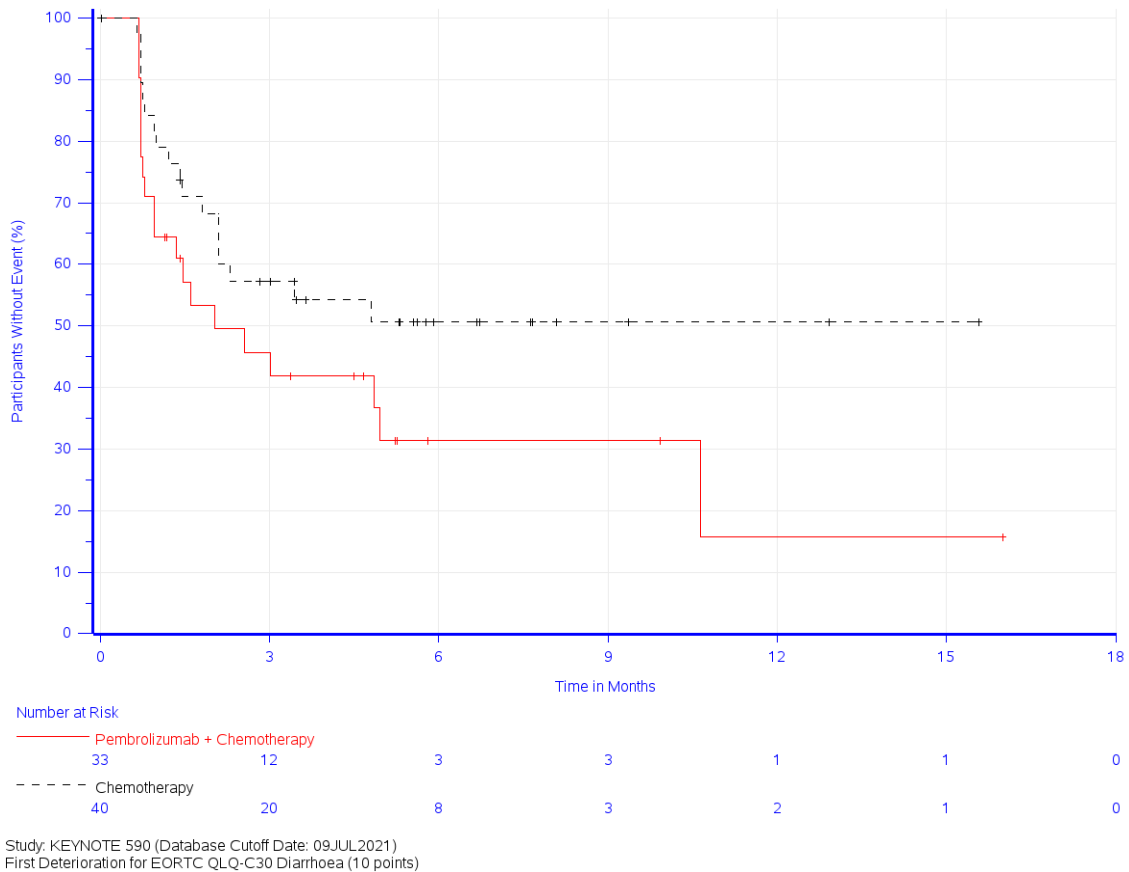


Abbildung 4G-25: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-OES18– KEYNOTE 590

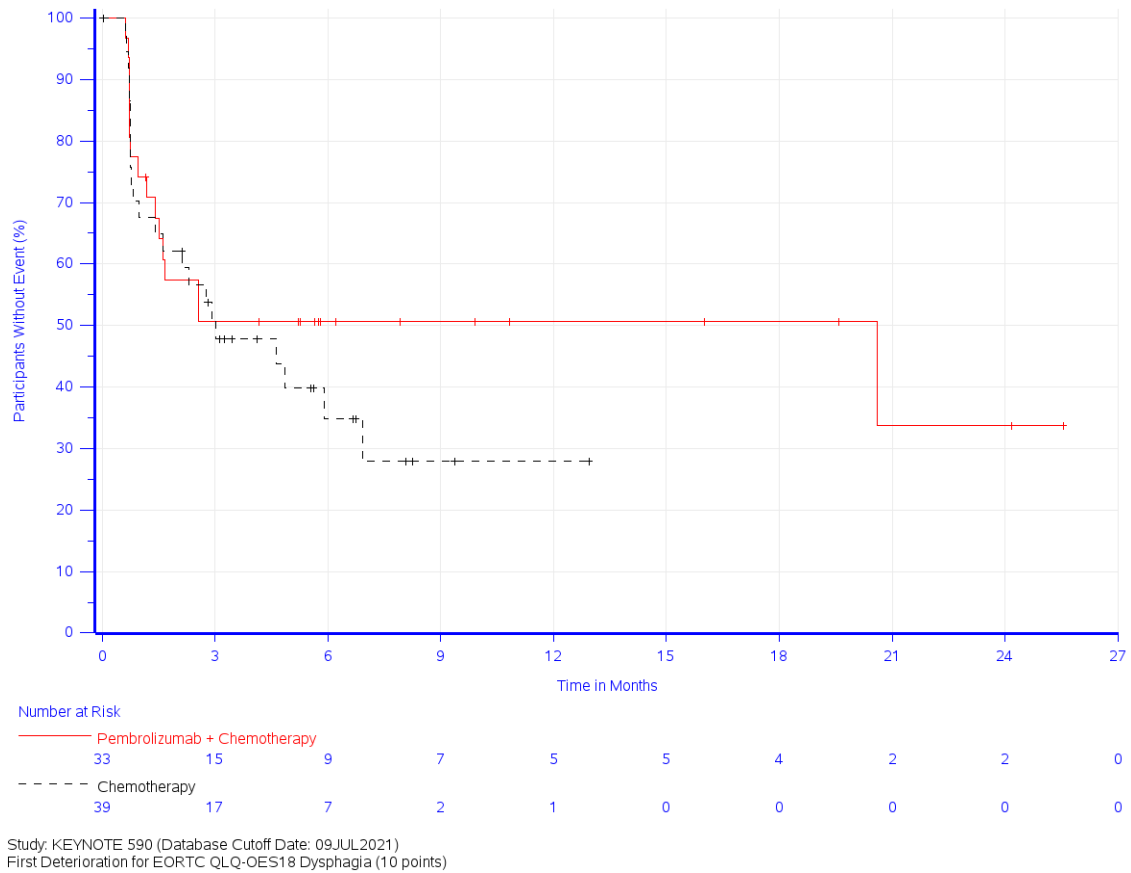


Abbildung 4G-26: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

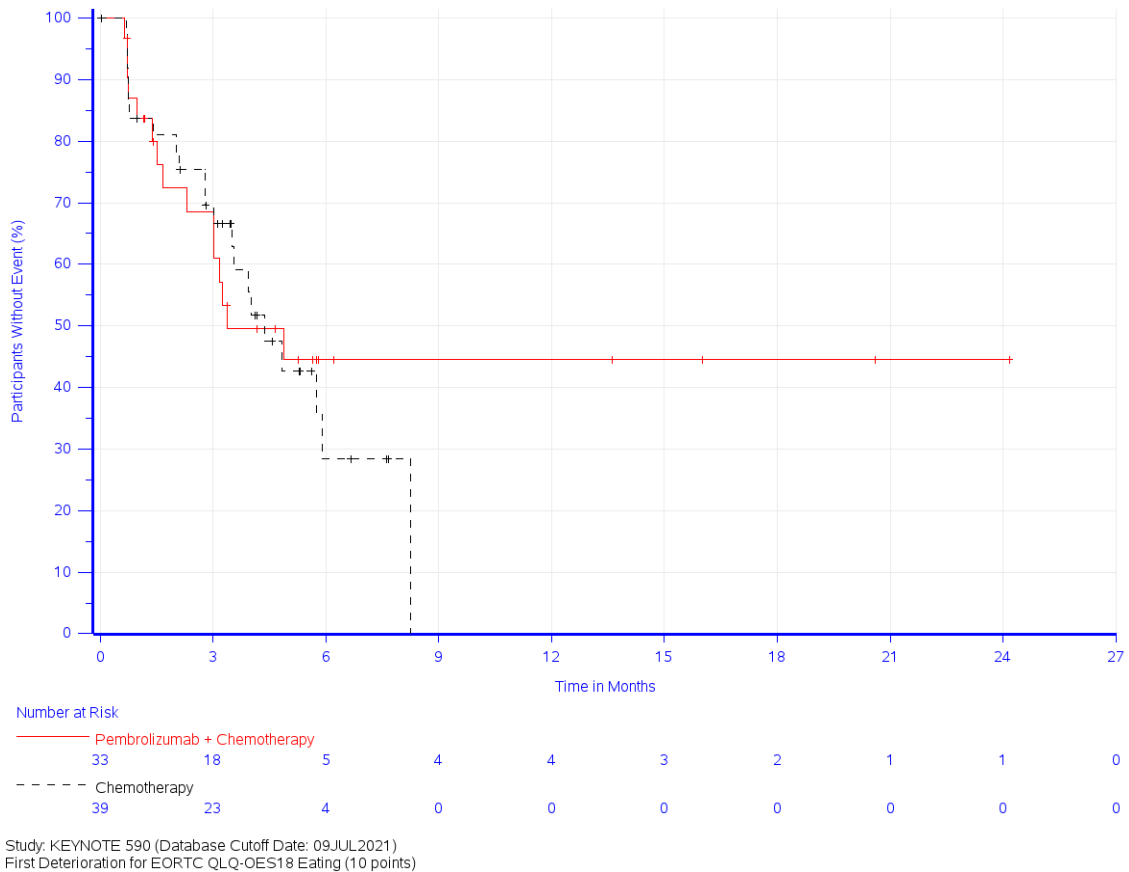
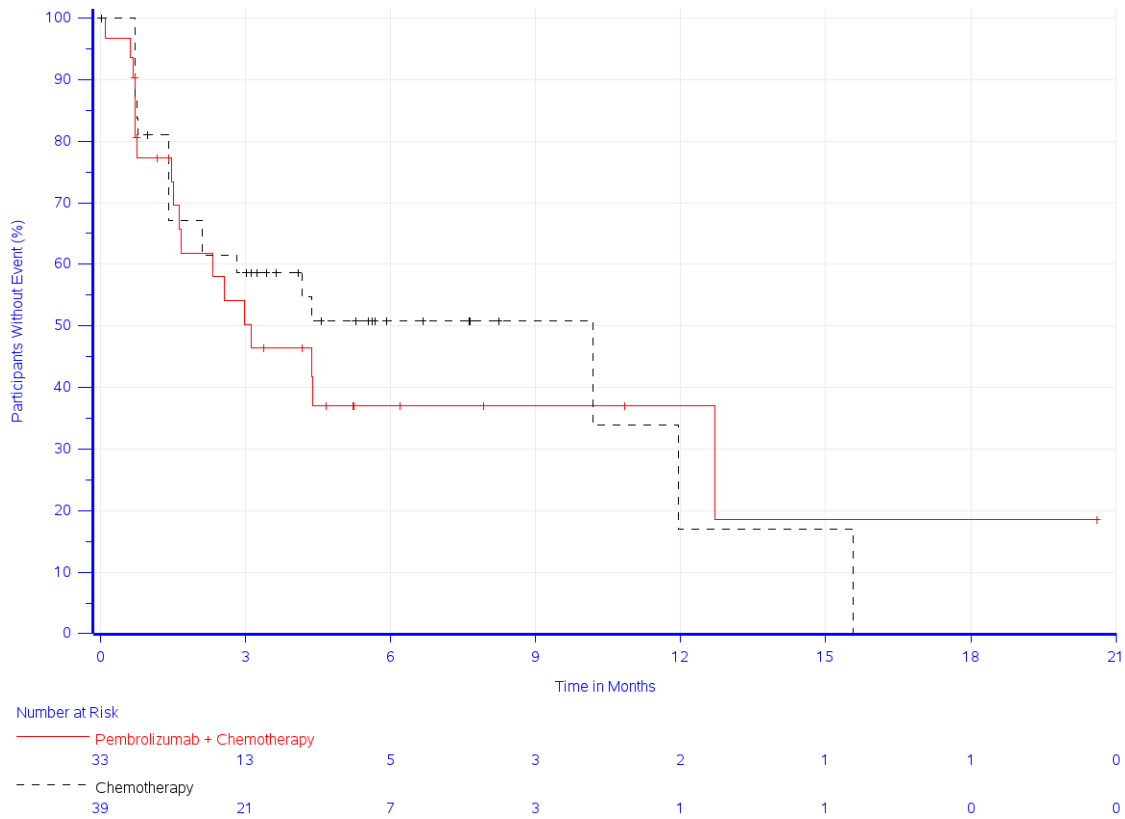


Abbildung 4G-27: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-OES18 Reflux (10 points)

Abbildung 4G-28: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

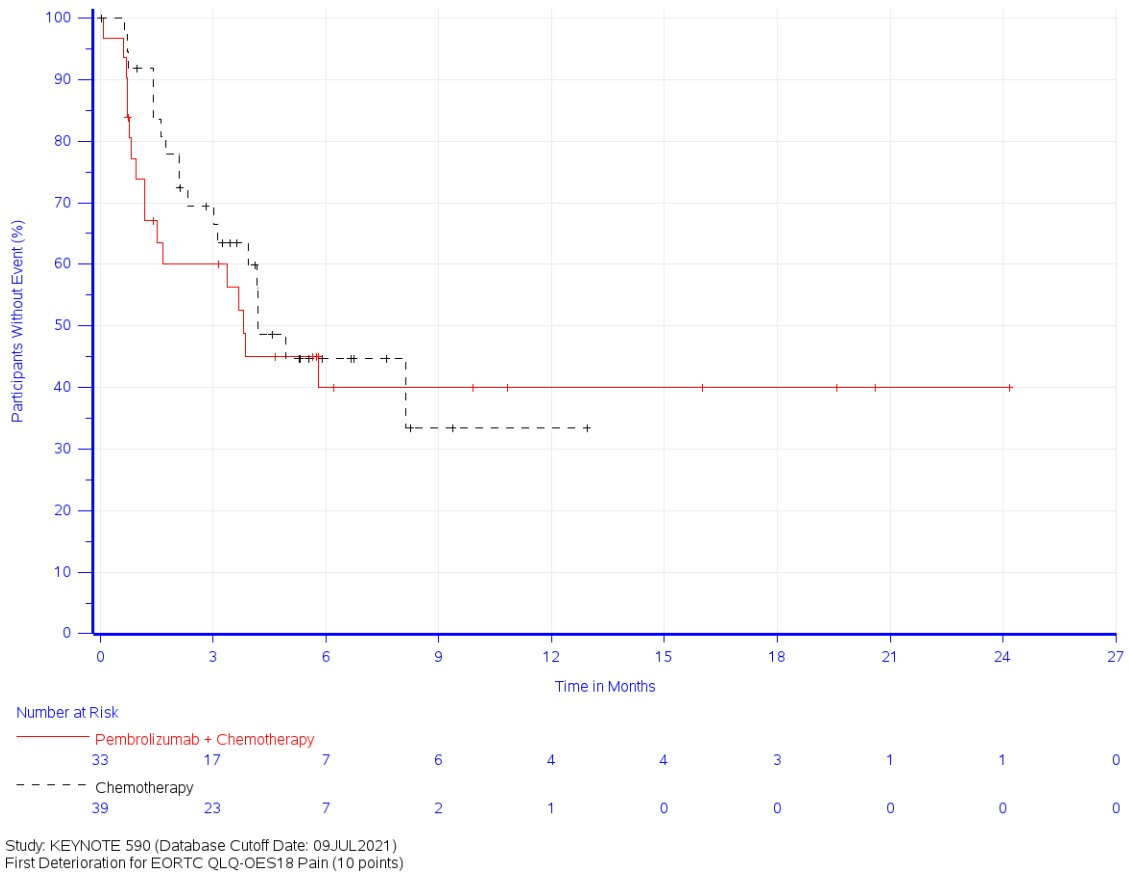
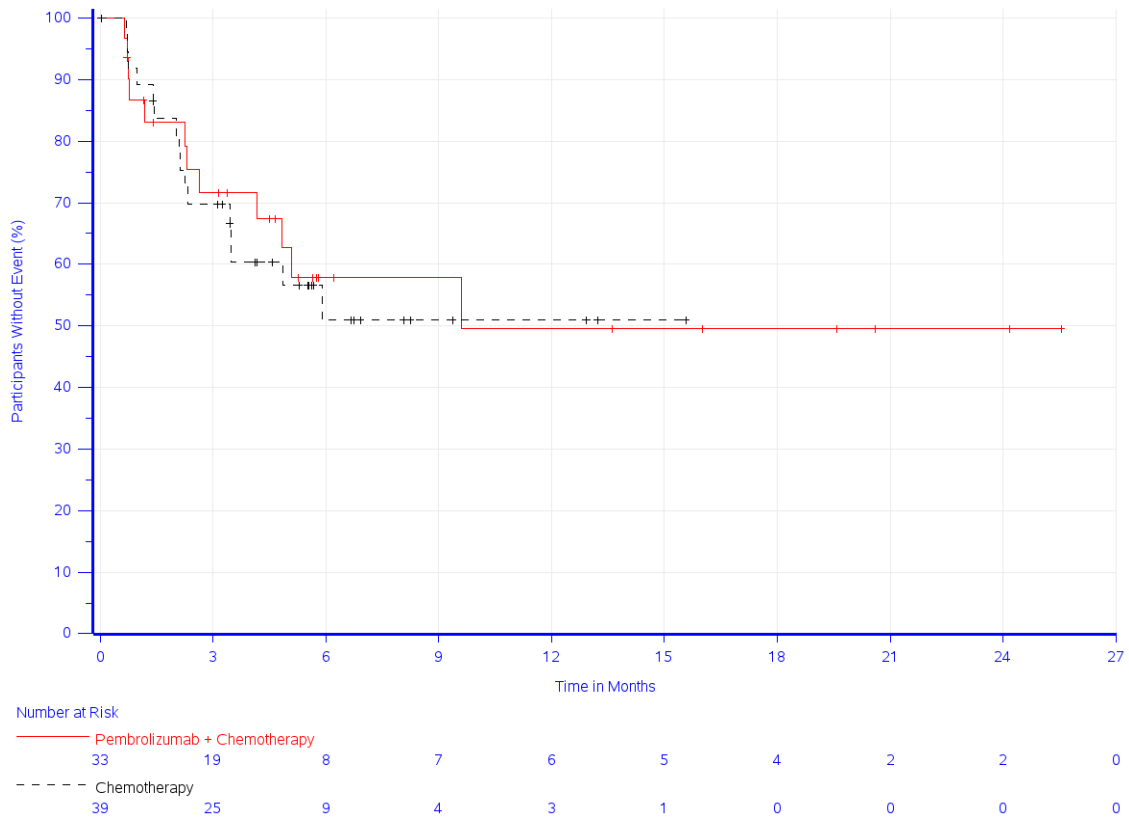


Abbildung 4G-29: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)



Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-OES18 Trouble Swallowing Saliva (10 points)

Abbildung 4G-30: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

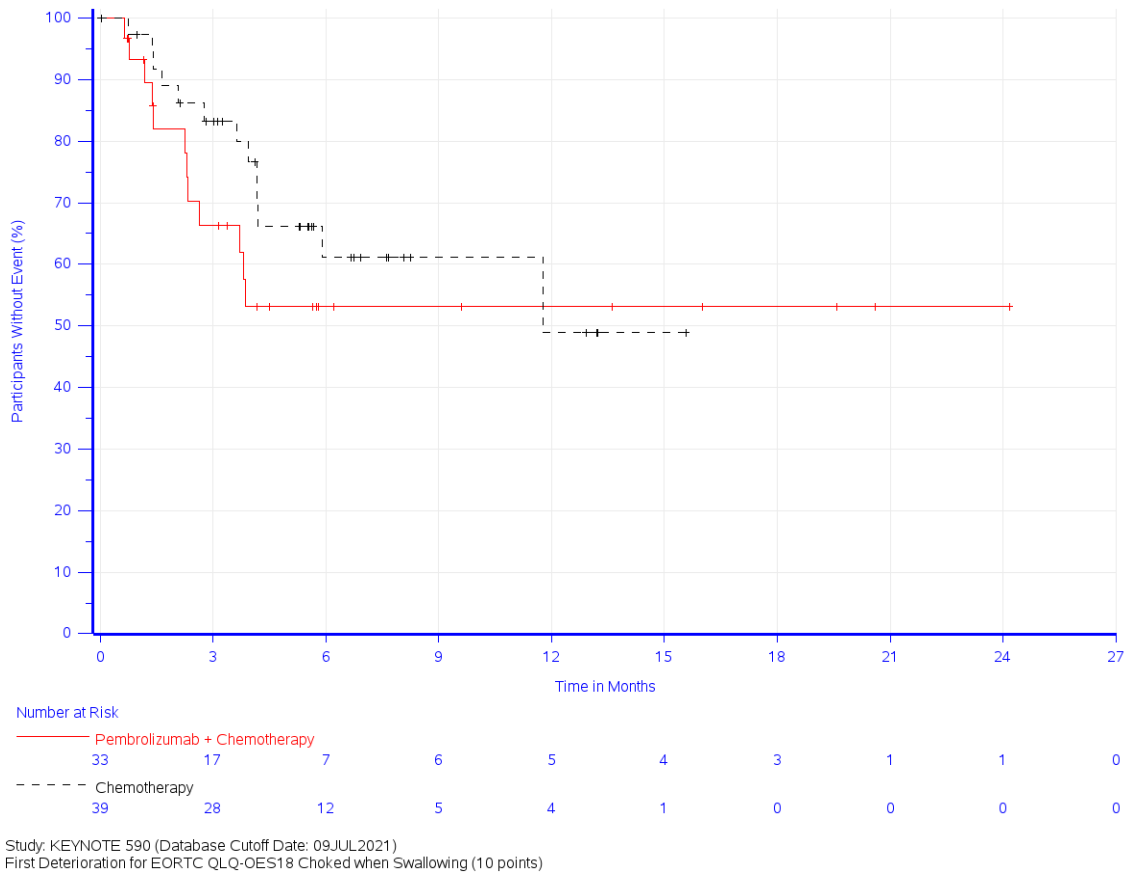


Abbildung 4G-31: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

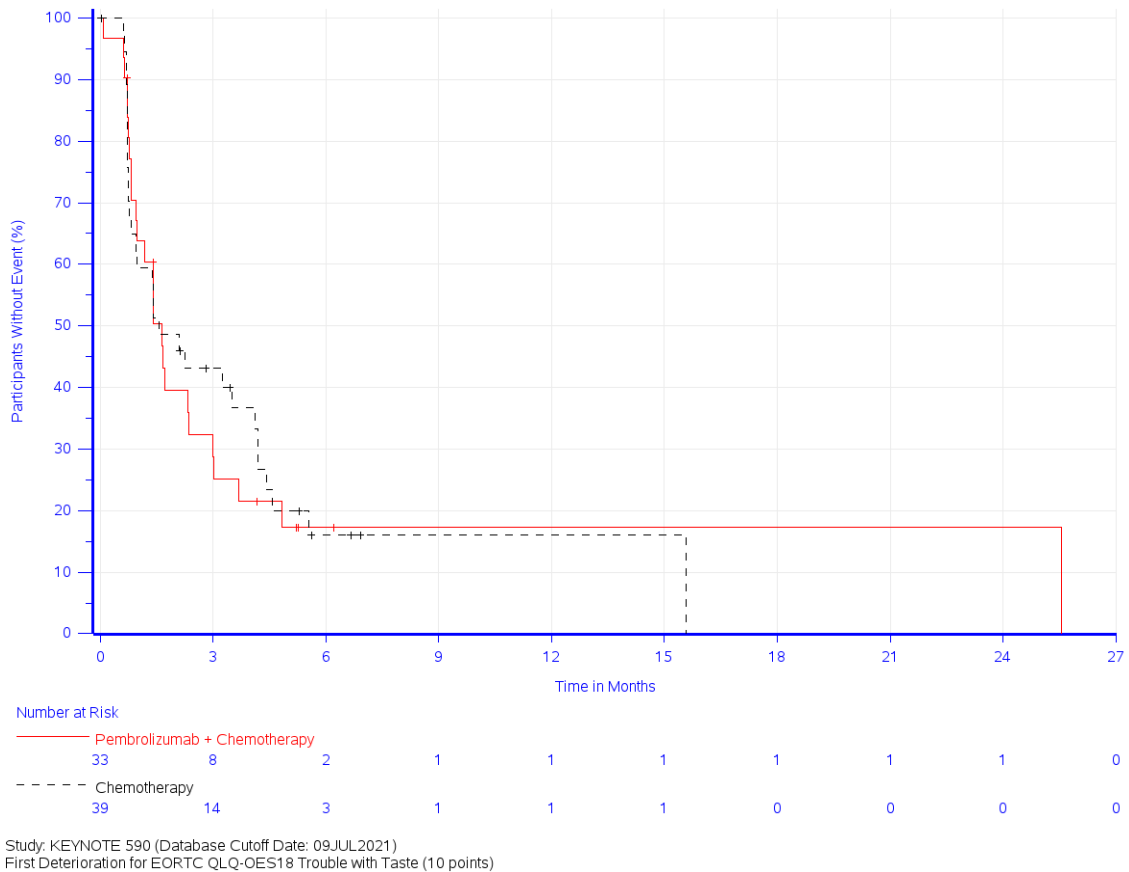


Abbildung 4G-32: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

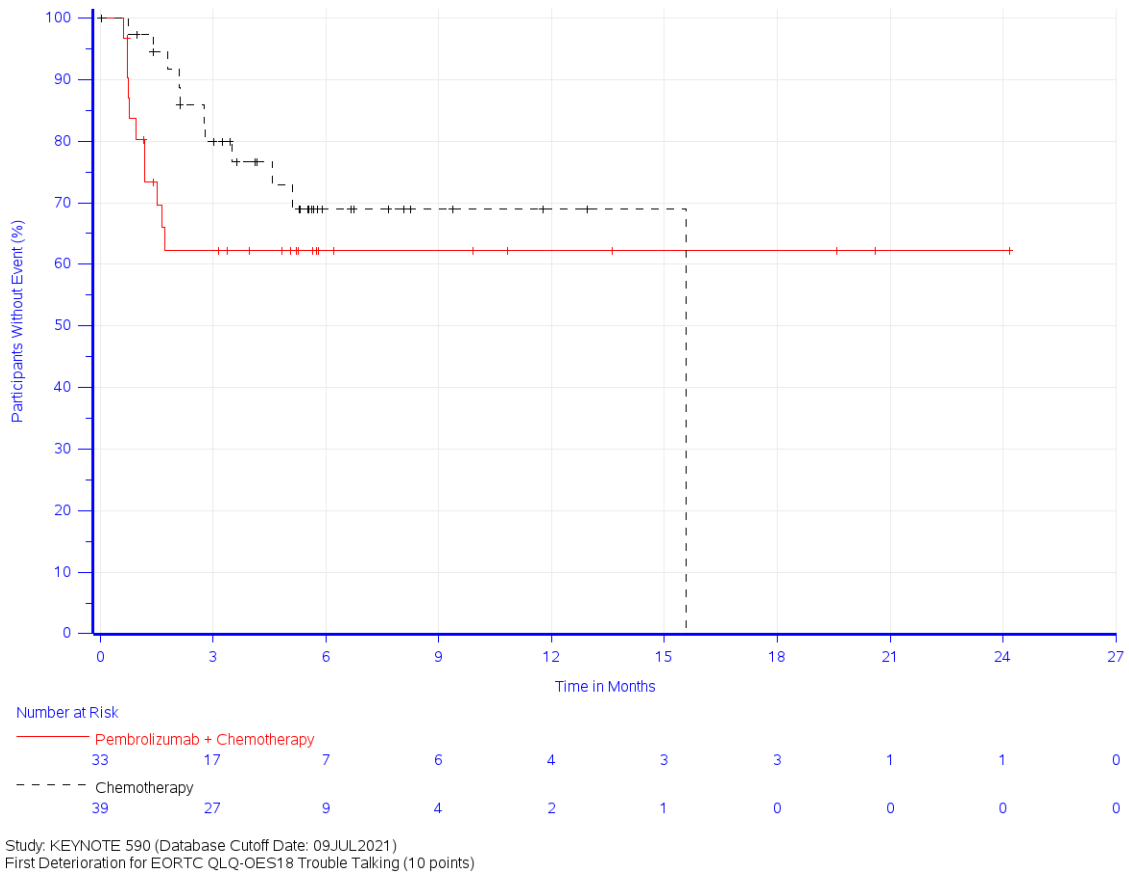


Abbildung 4G-33: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – KEYNOTE 590

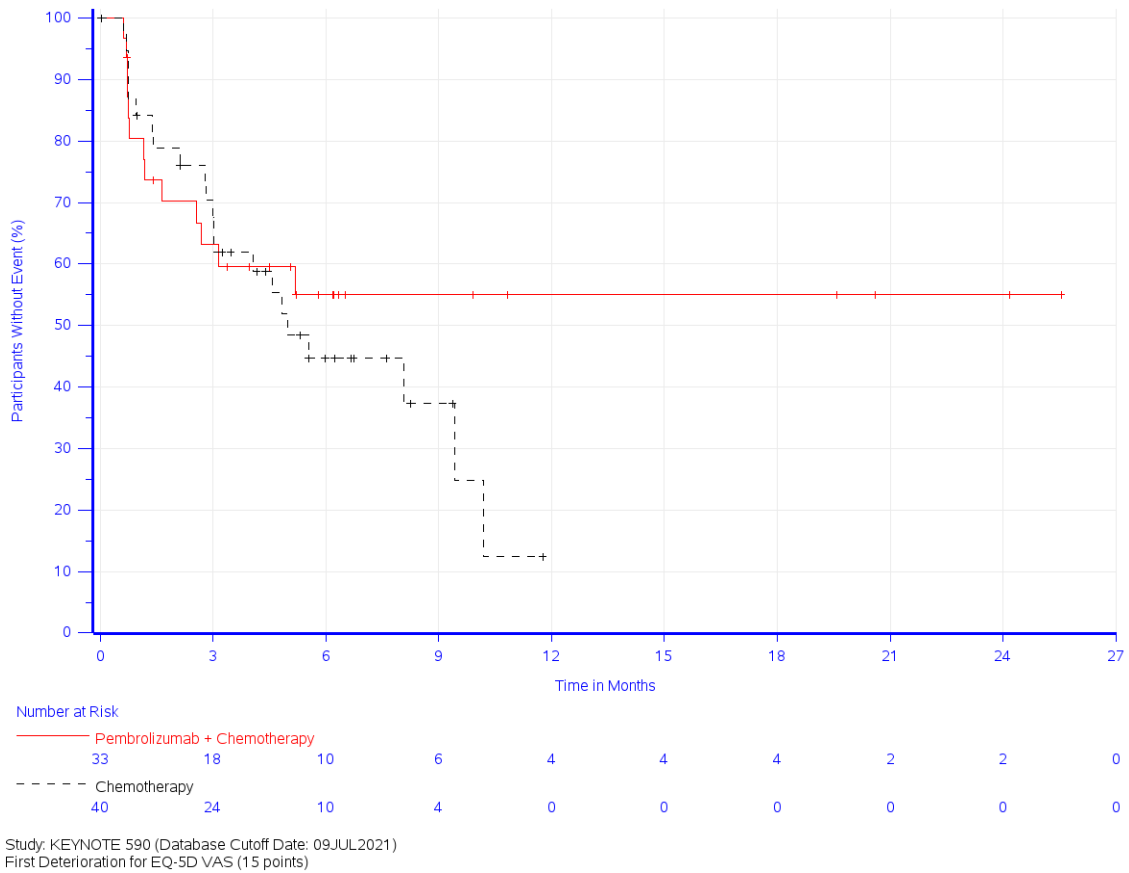


Abbildung 4G-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) (KEYNOTE 590)

Anhang 4-G7: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 062) – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der nicht-signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – KEYNOTE 062

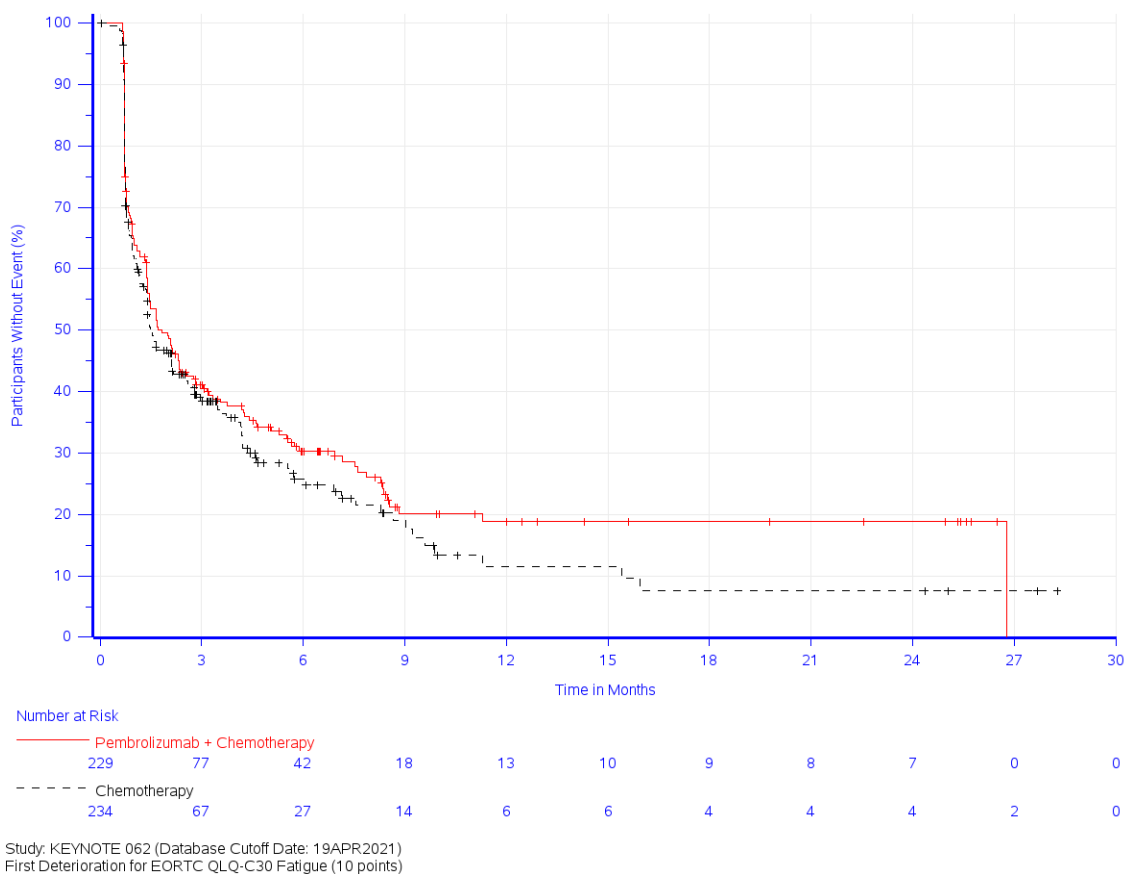
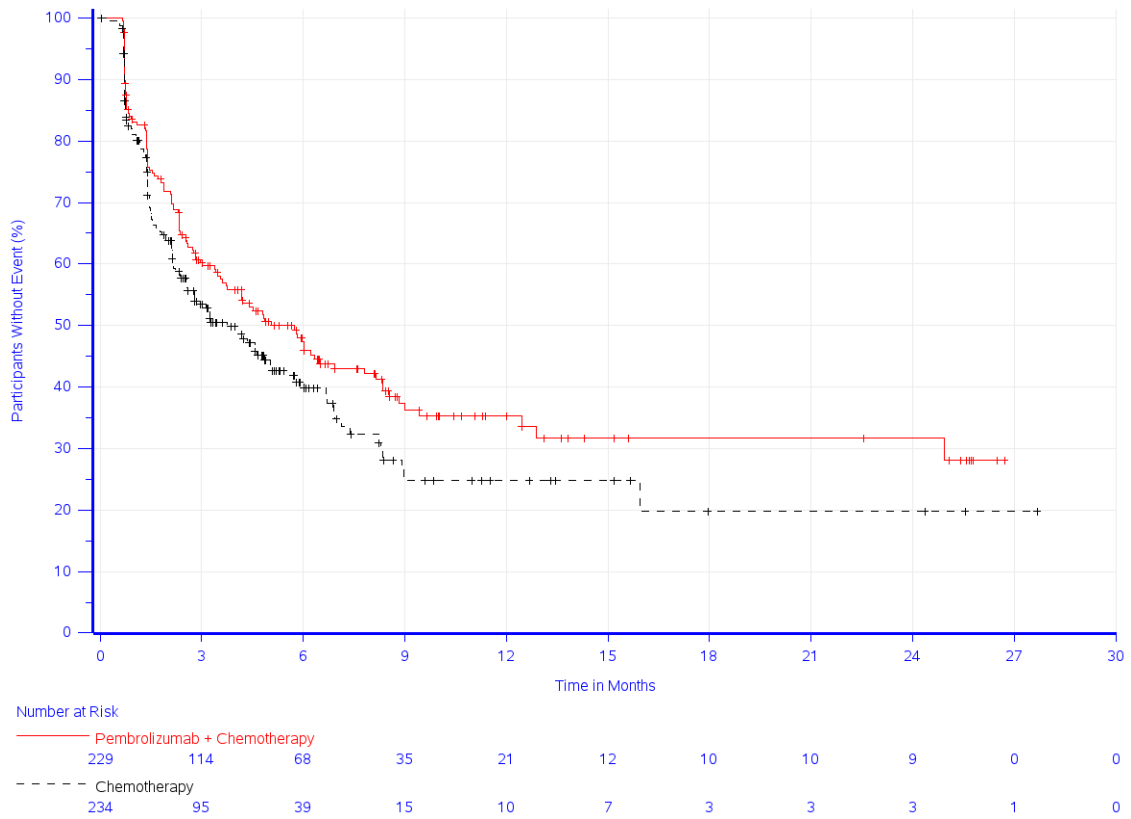


Abbildung 4G-35: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Pain (10 points)

Abbildung 4G-36: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

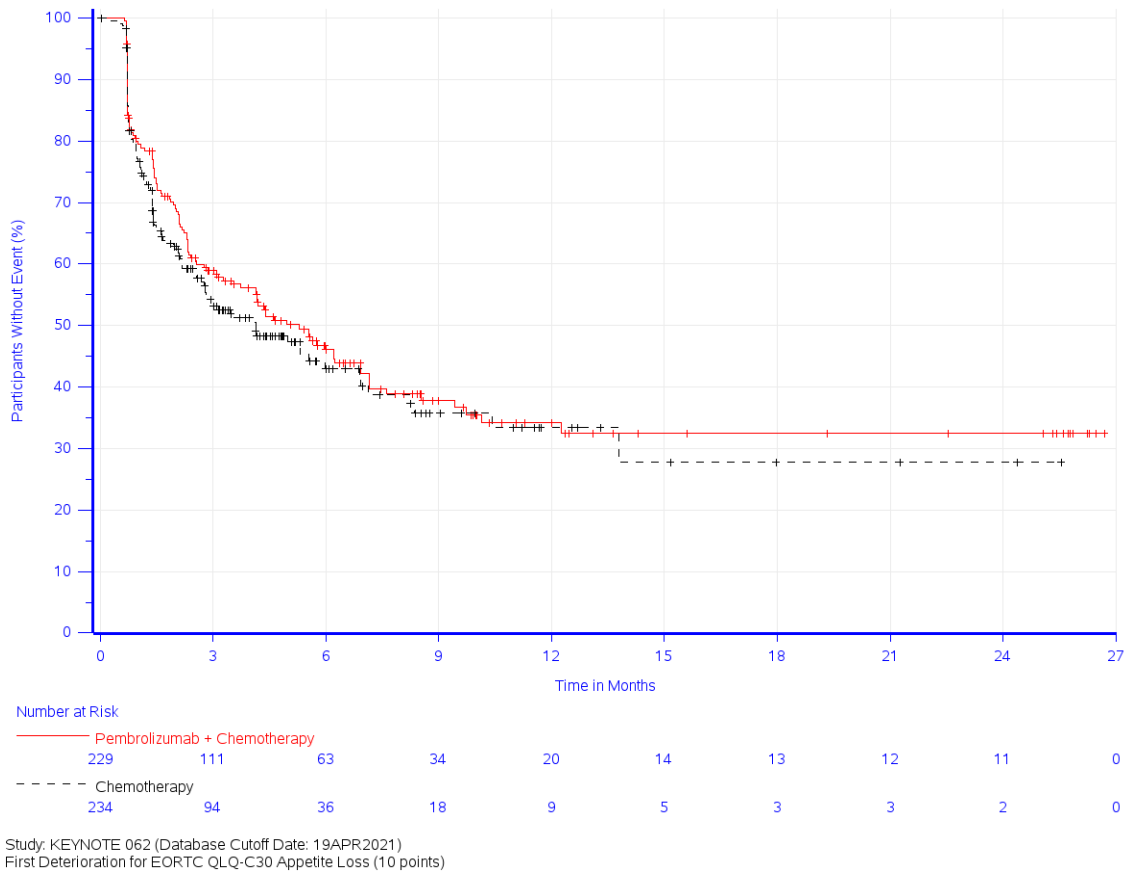
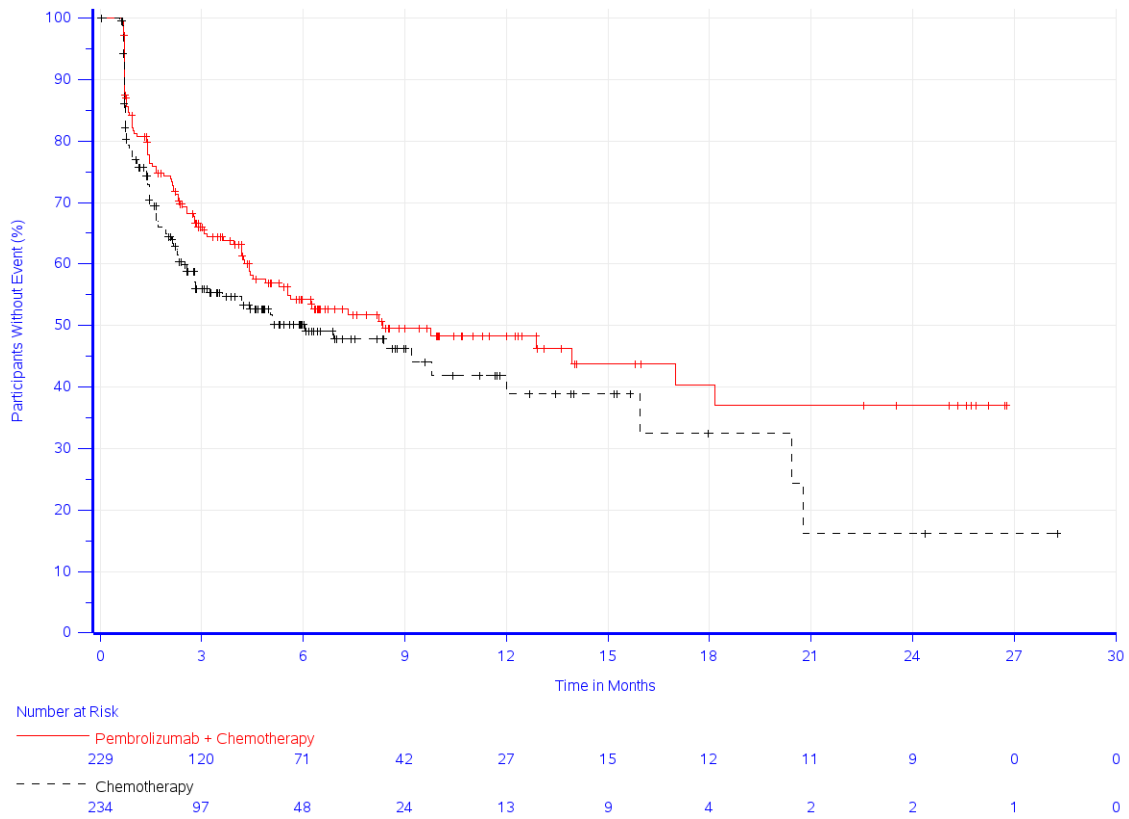


Abbildung 4G-37: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Diarrhoea (10 points)

Abbildung 4G-38: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 – KEYNOTE 062

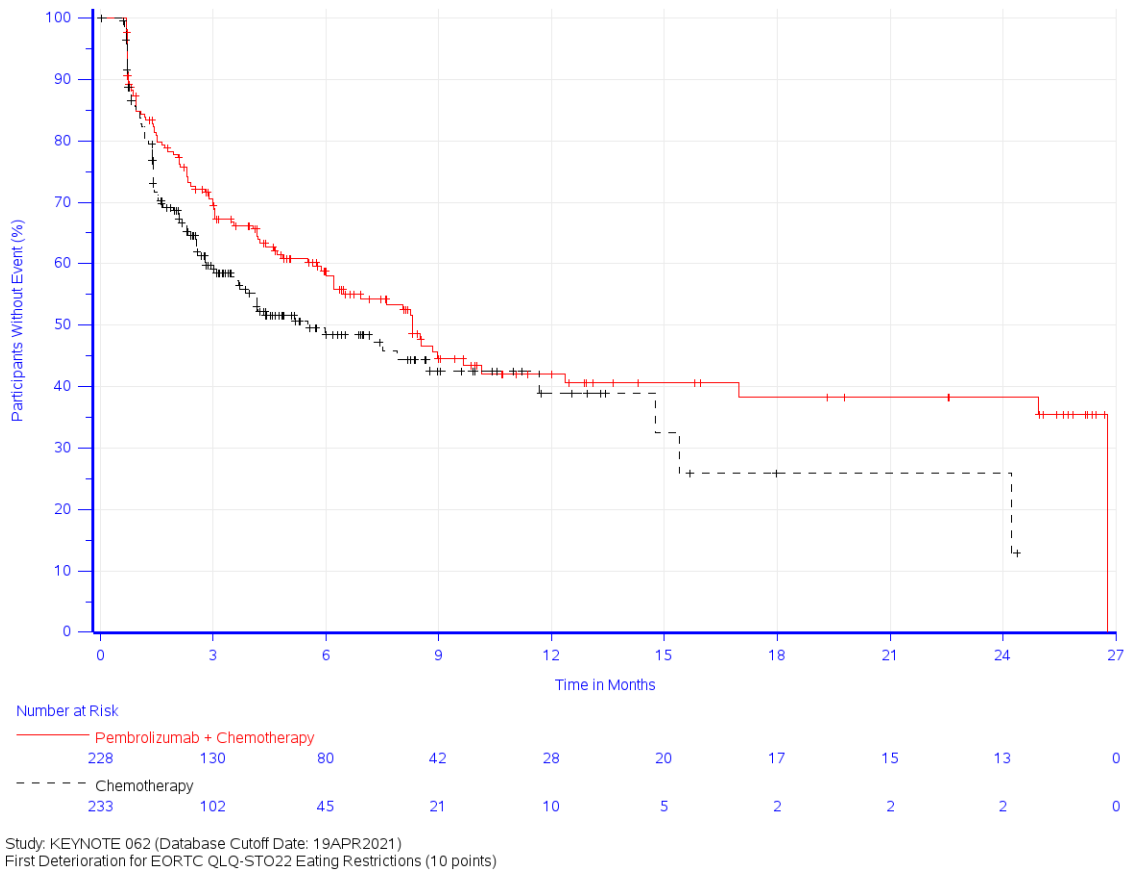


Abbildung 4G-39: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

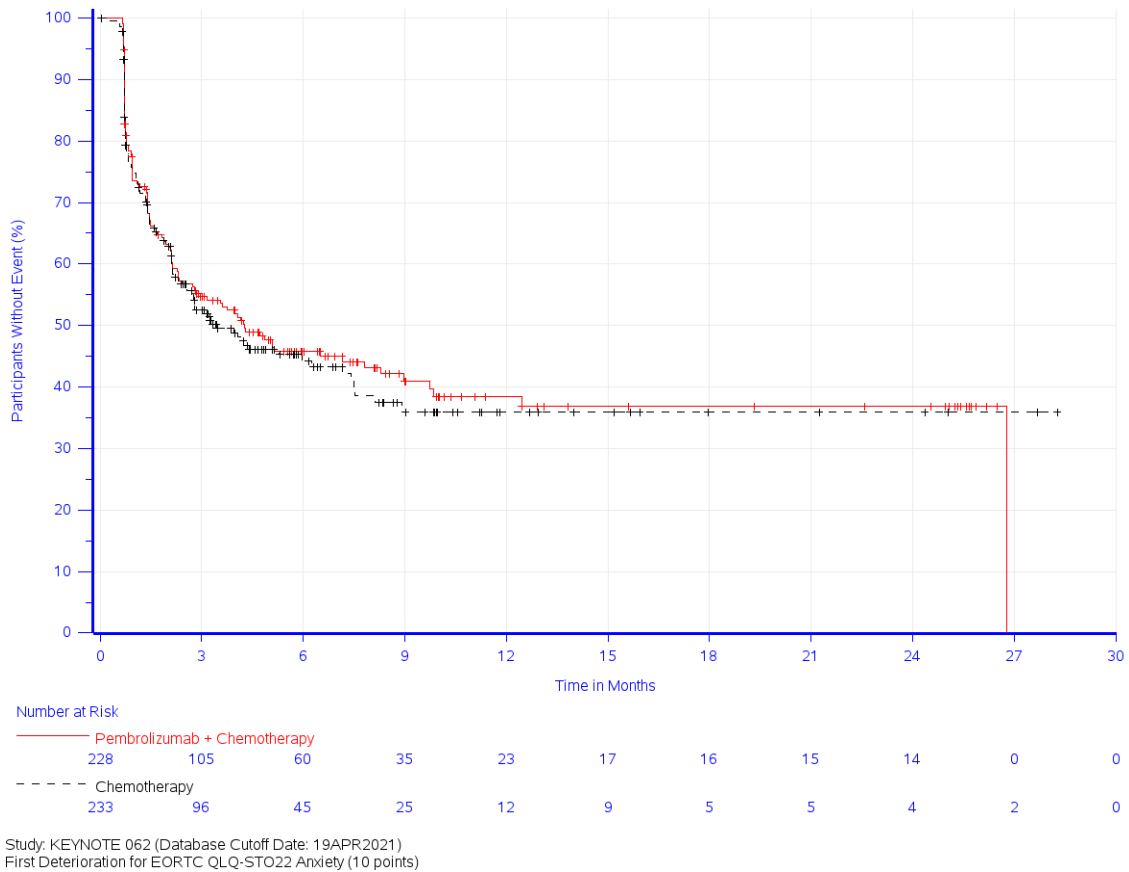


Abbildung 4G-40: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

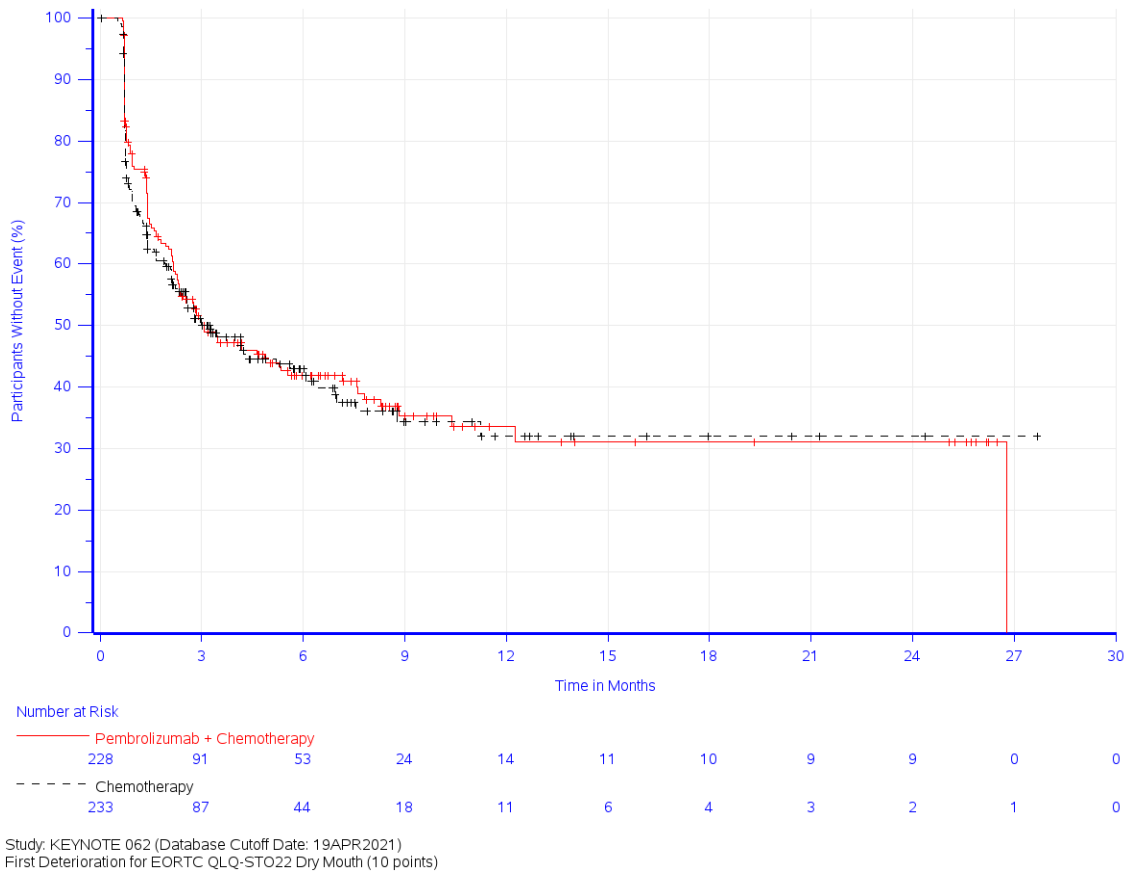
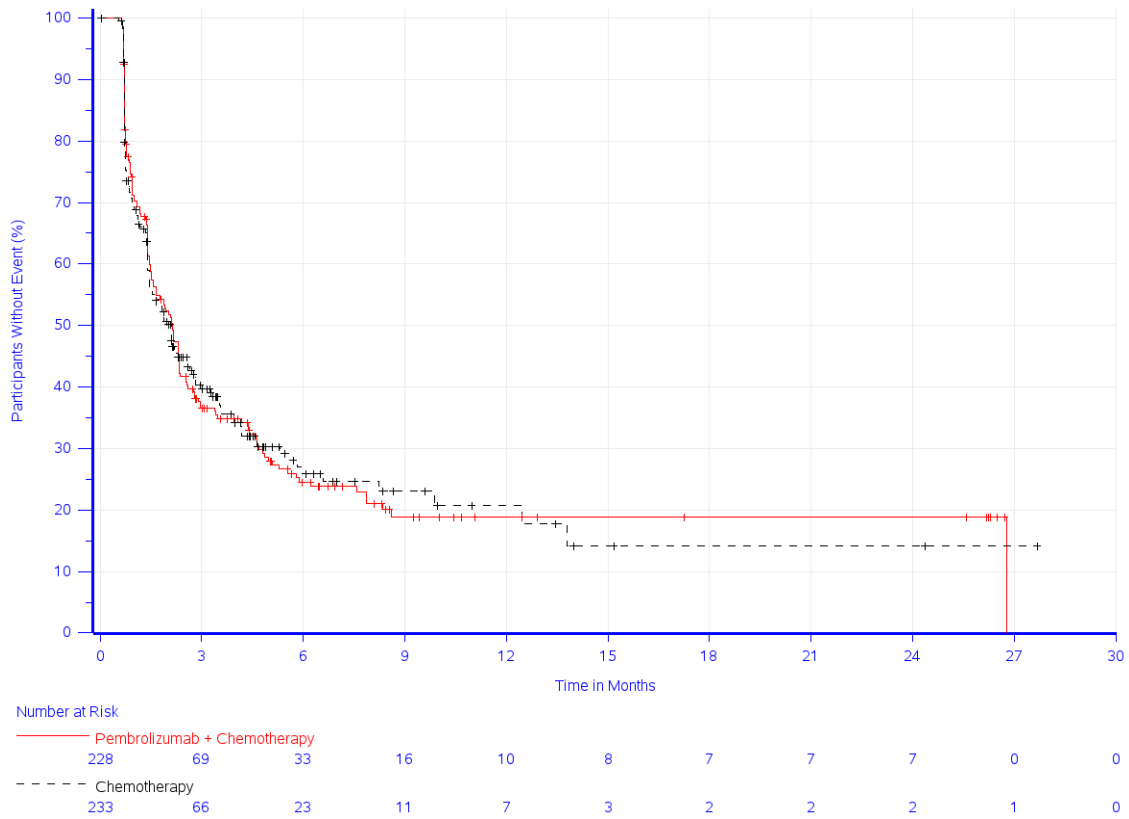
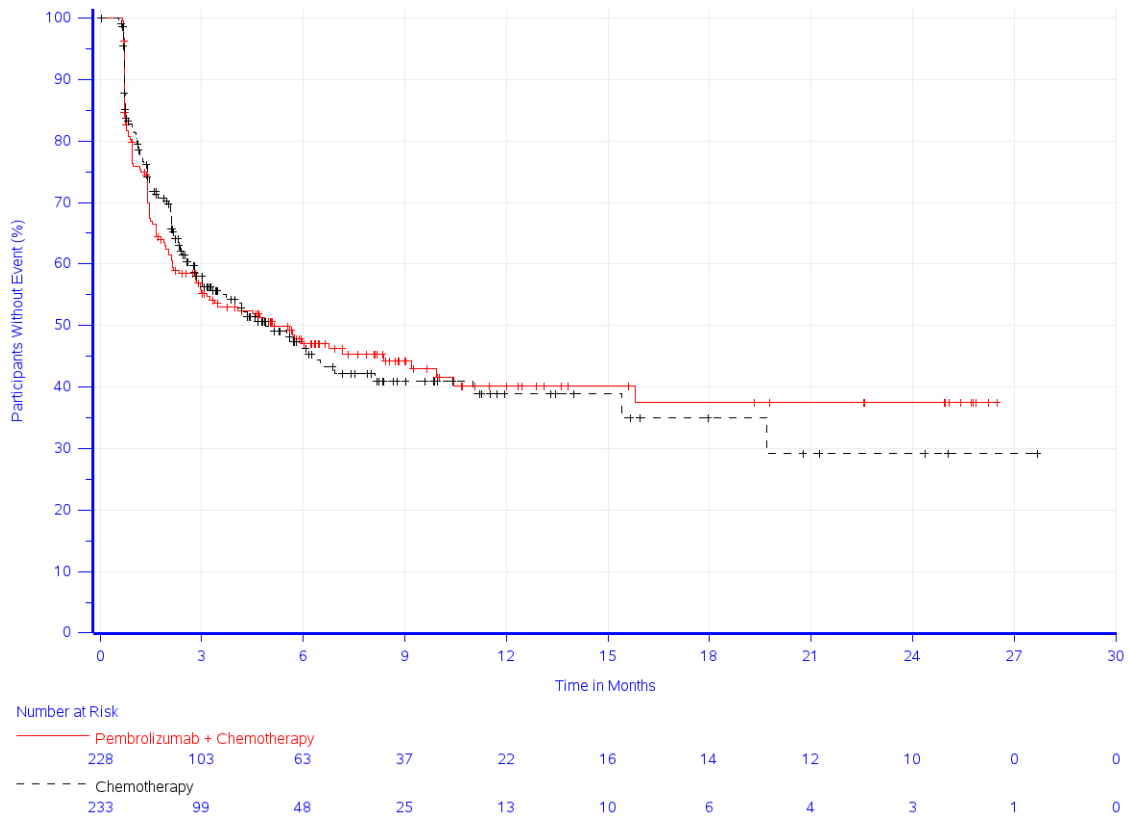


Abbildung 4G-41: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Taste (10 points)

Abbildung 4G-42: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Body Image (10 points)

Abbildung 4G-43: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

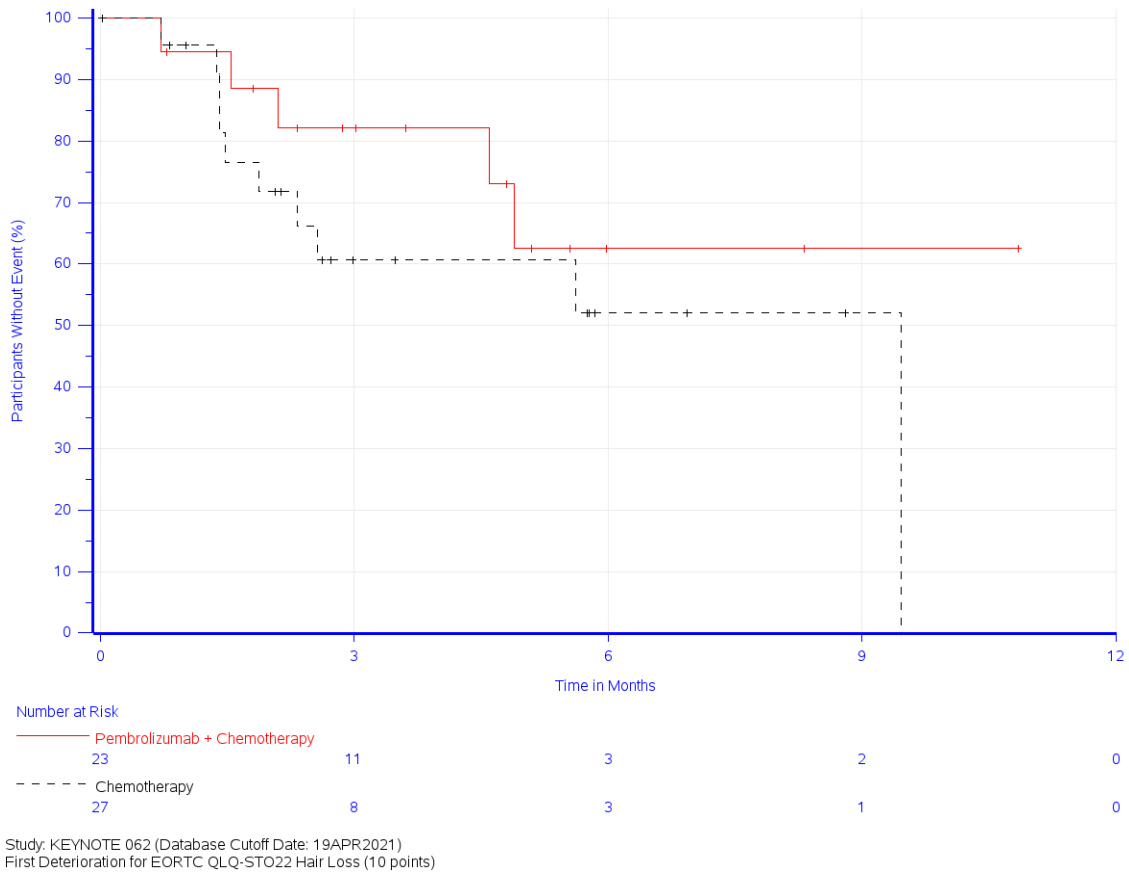


Abbildung 4G-44: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – KEYNOTE 062

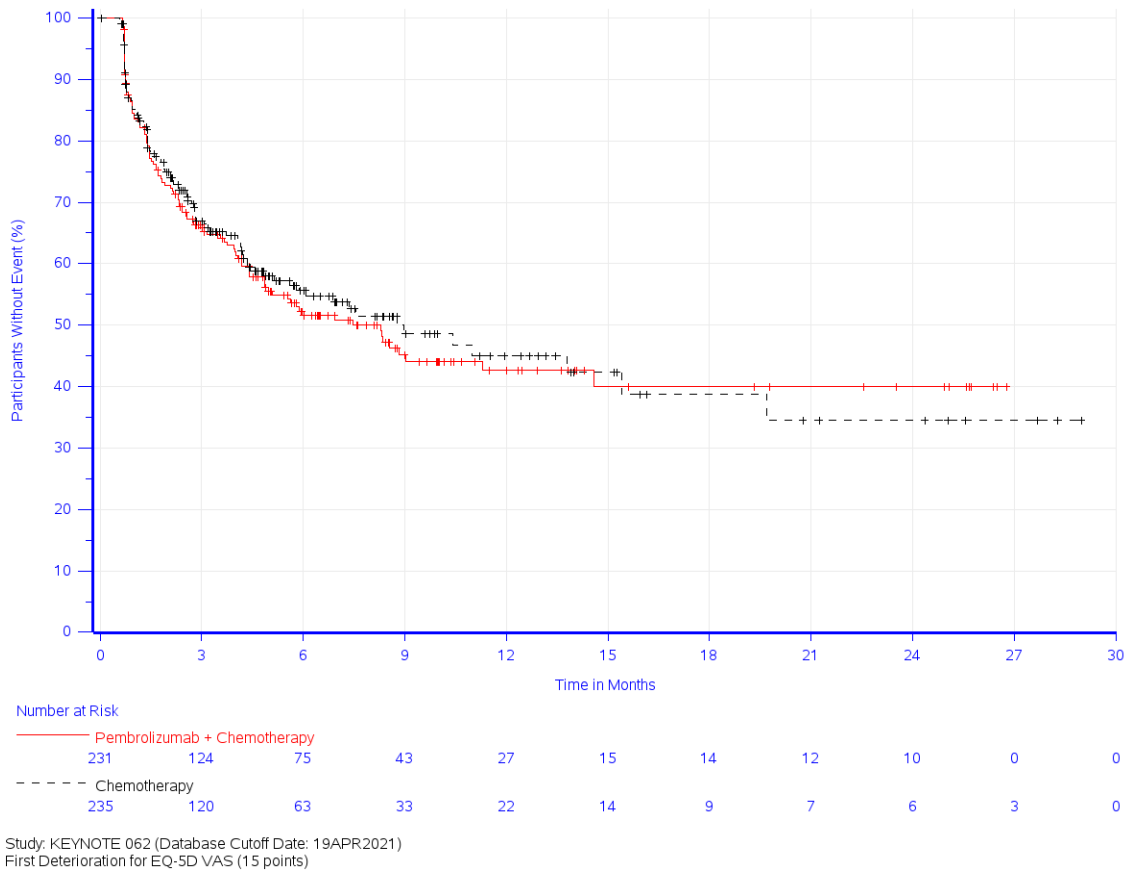


Abbildung 4G-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) (KEYNOTE 062)

Anhang 4-G8: Analyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS – Meta-Analyse – Kaplan-Meier-Kurven der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen bzw. der EQ-5D VAS

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS aus der Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062) dargestellt.

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

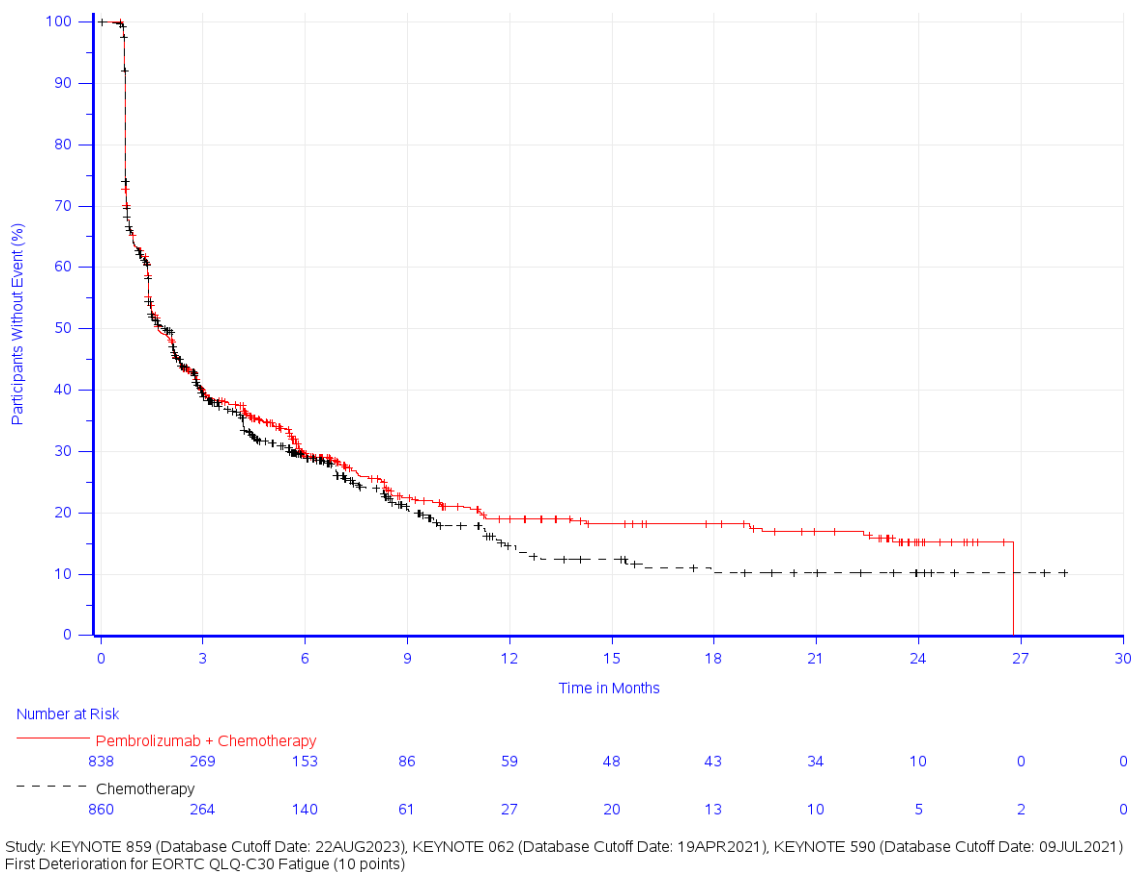
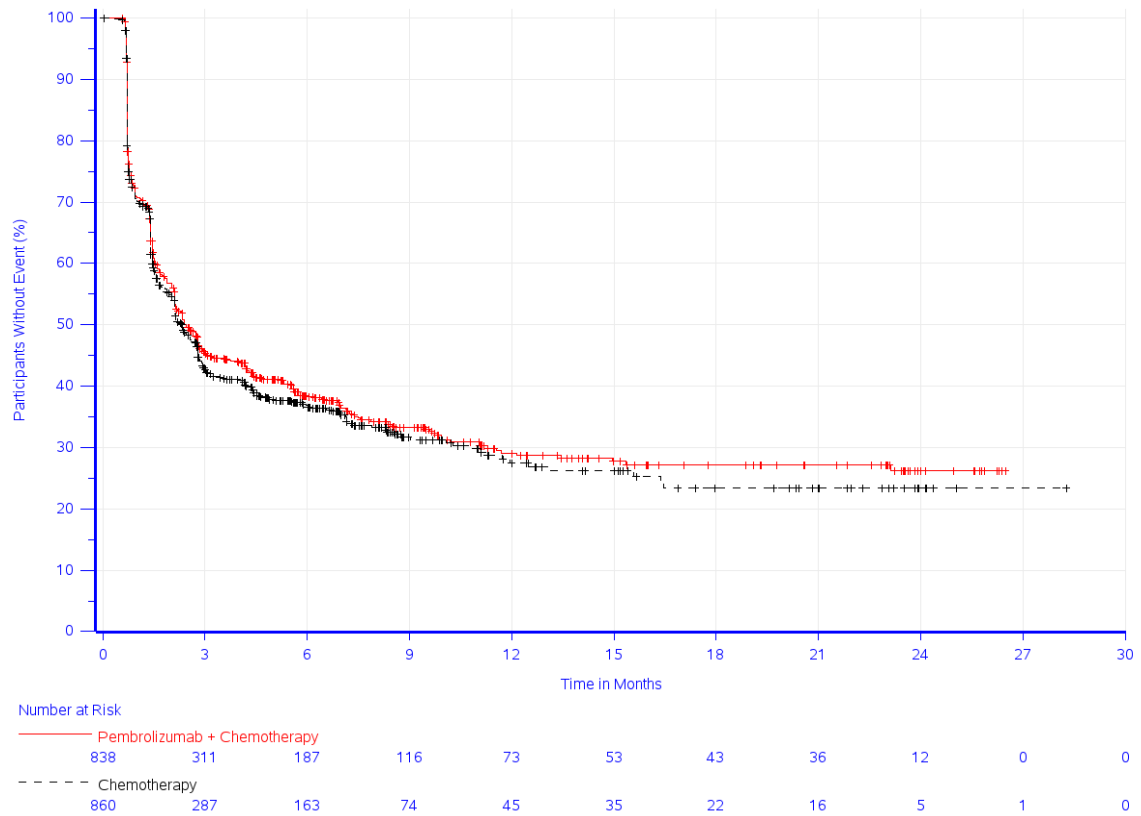


Abbildung 4G-46: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 4G-47: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

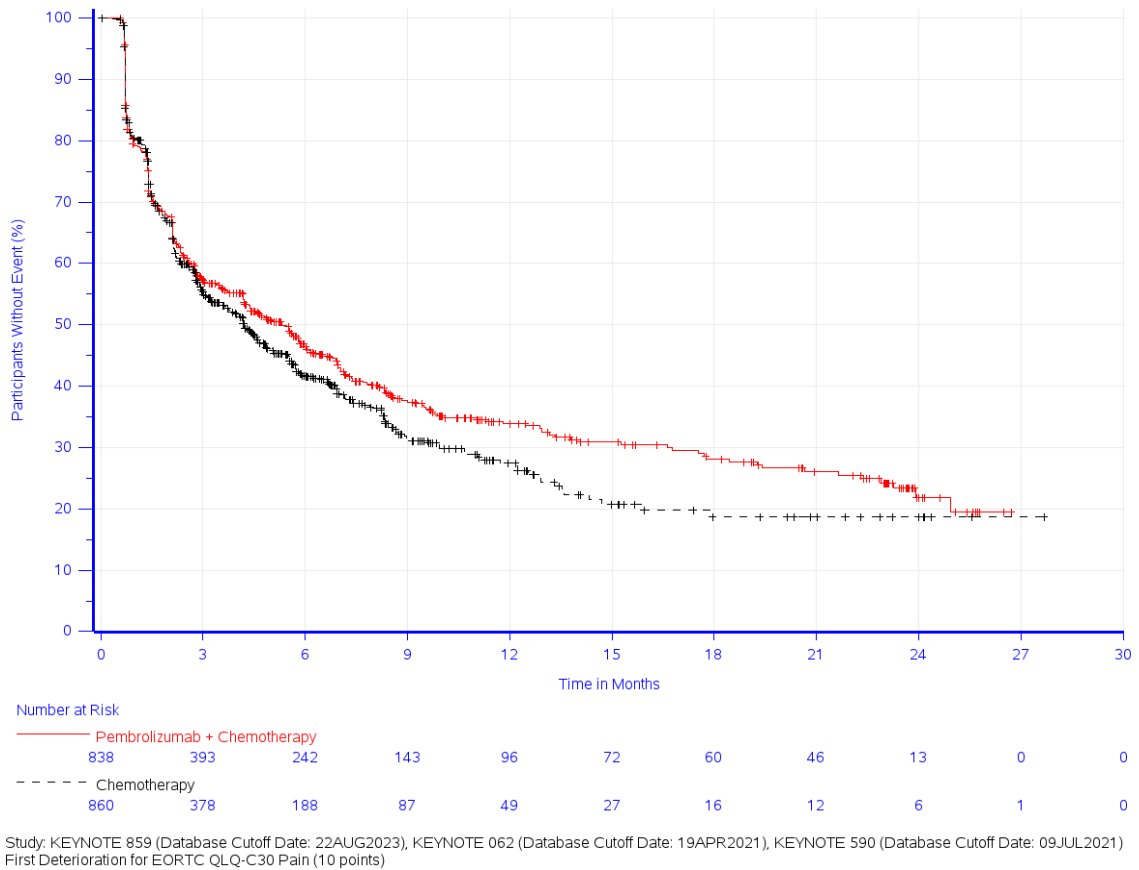
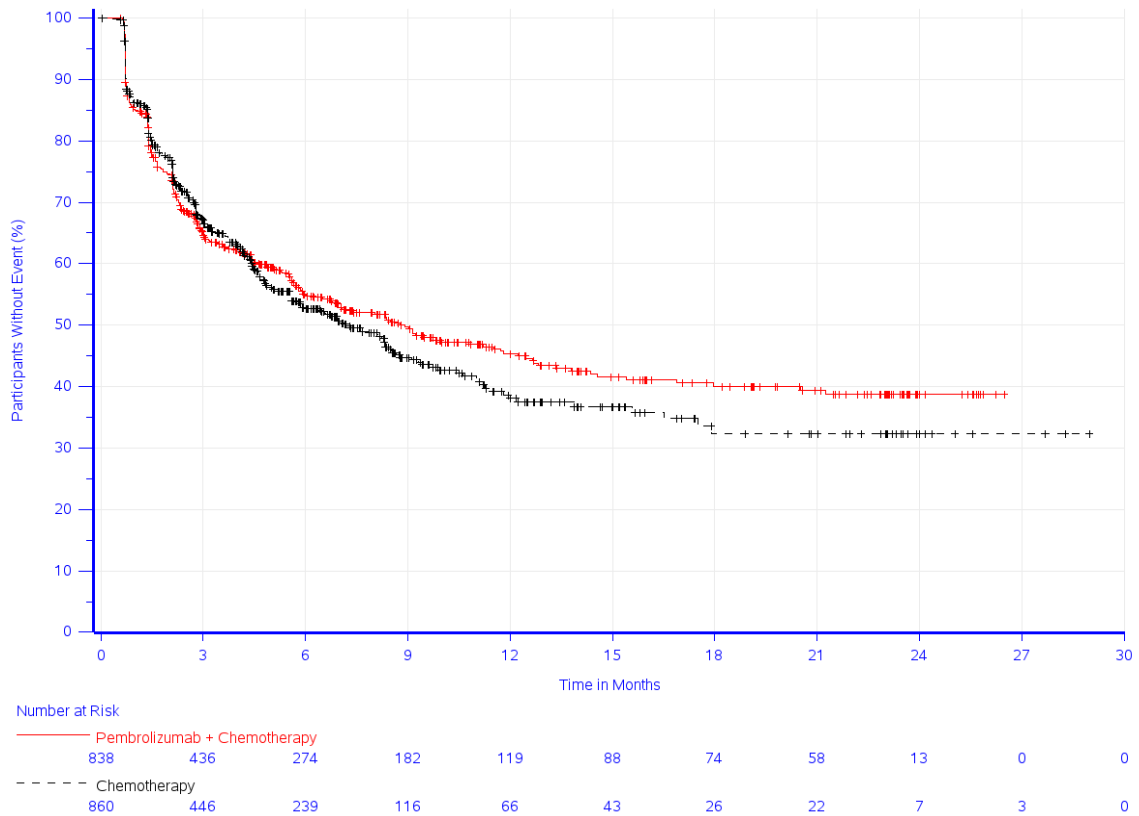


Abbildung 4G-48: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Dyspnoea (10 points)

Abbildung 4G-49: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

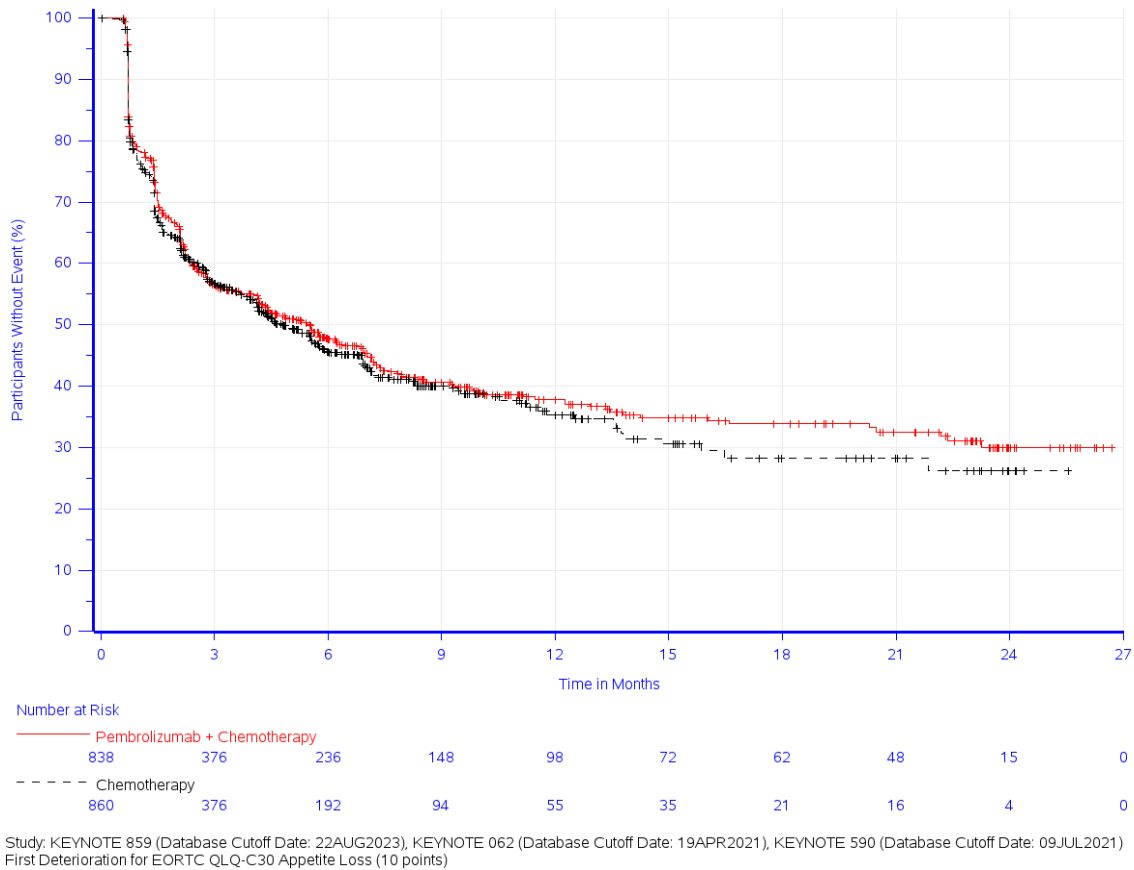
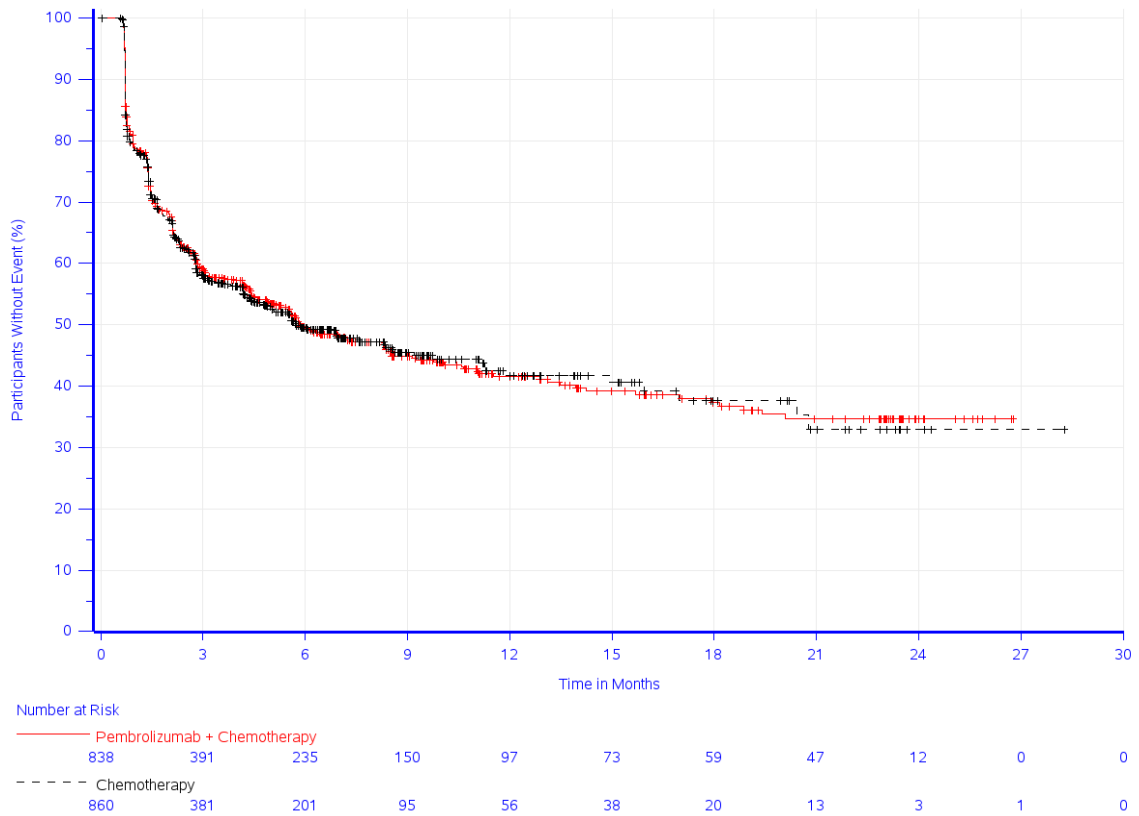


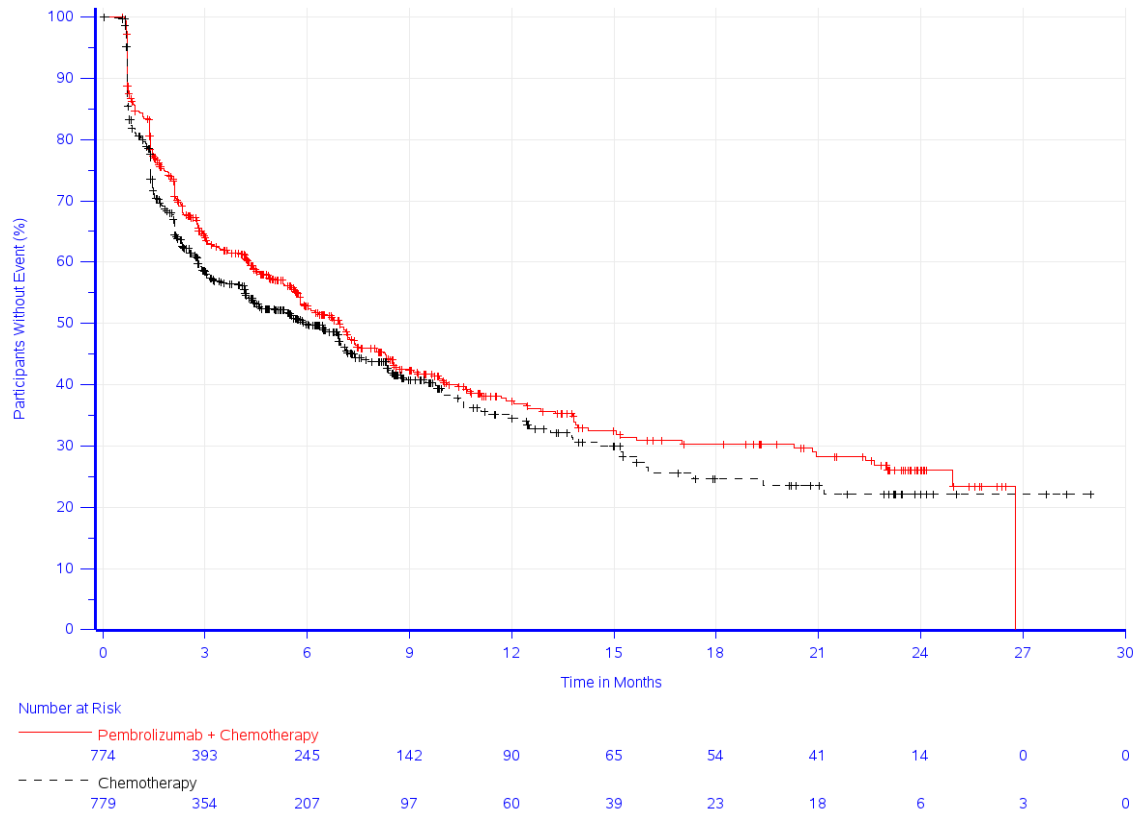
Abbildung 4G-50: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Diarrhoea (10 points)

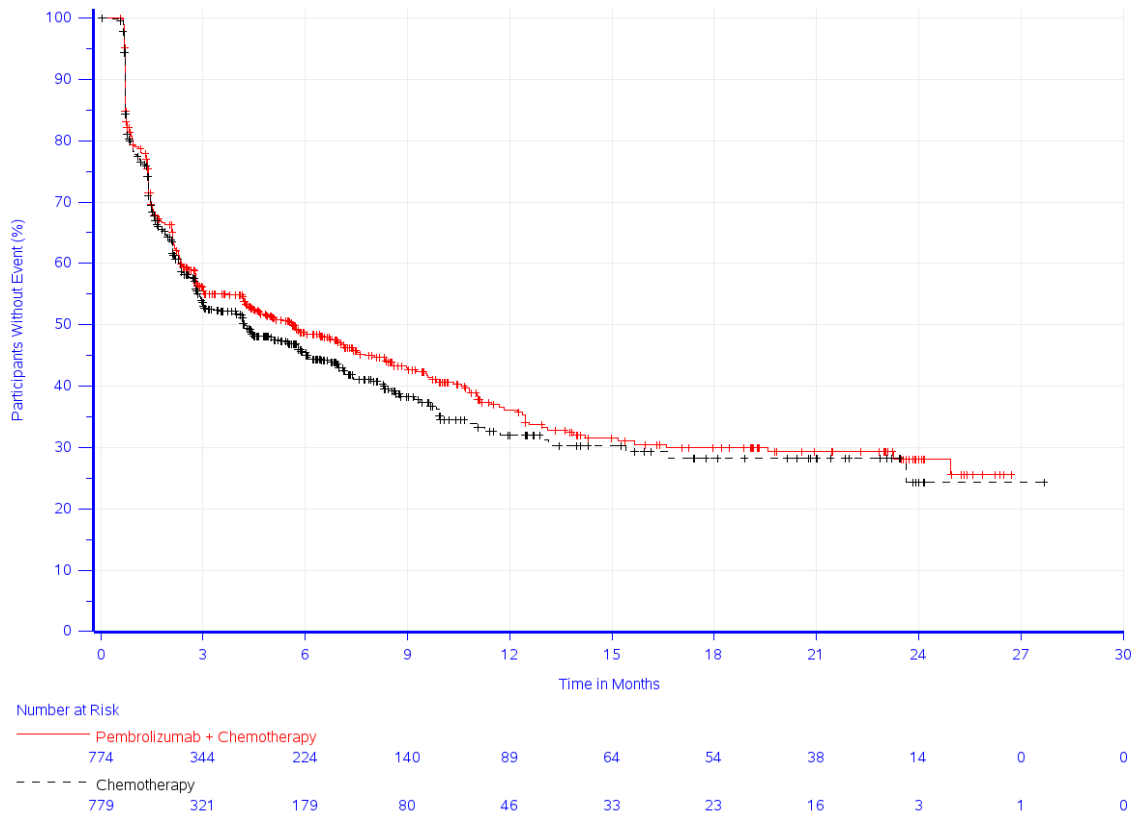
Abbildung 4G-51: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Dysphagia (10 points)

Abbildung 4G-52: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms (10 points)

Abbildung 4G-53: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

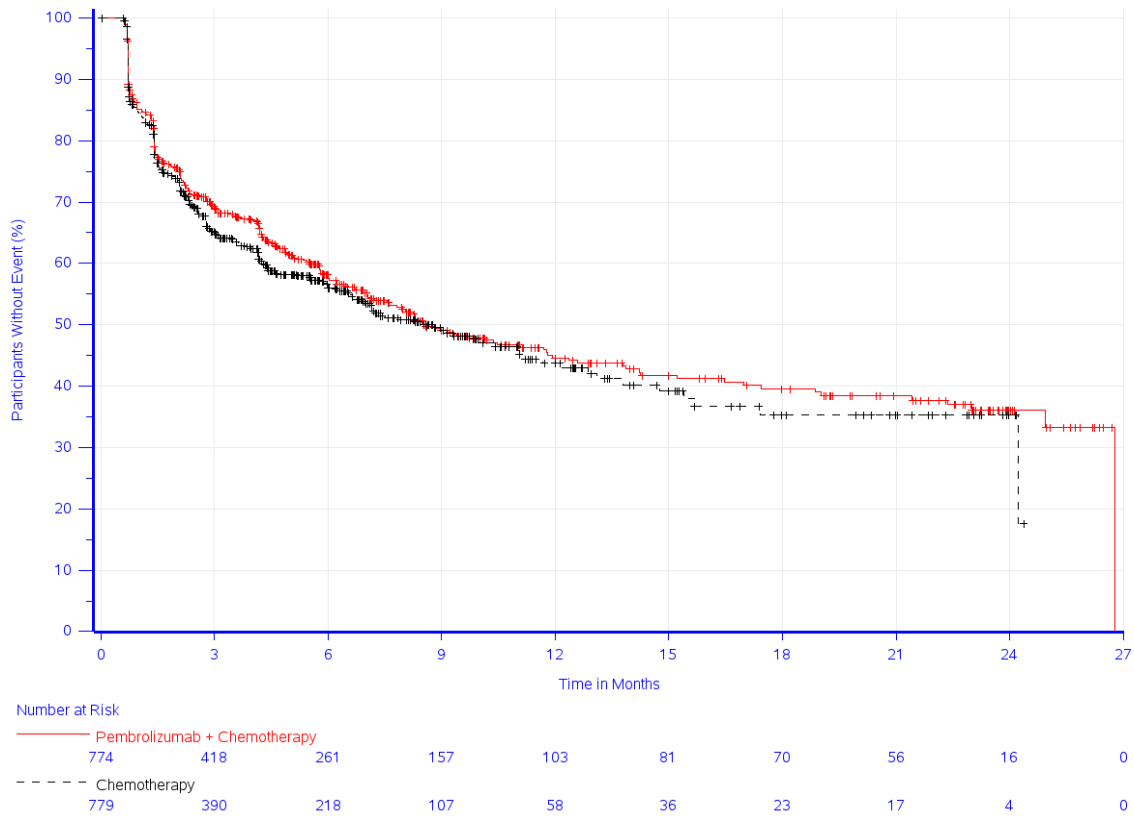


Abbildung 4G-54: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

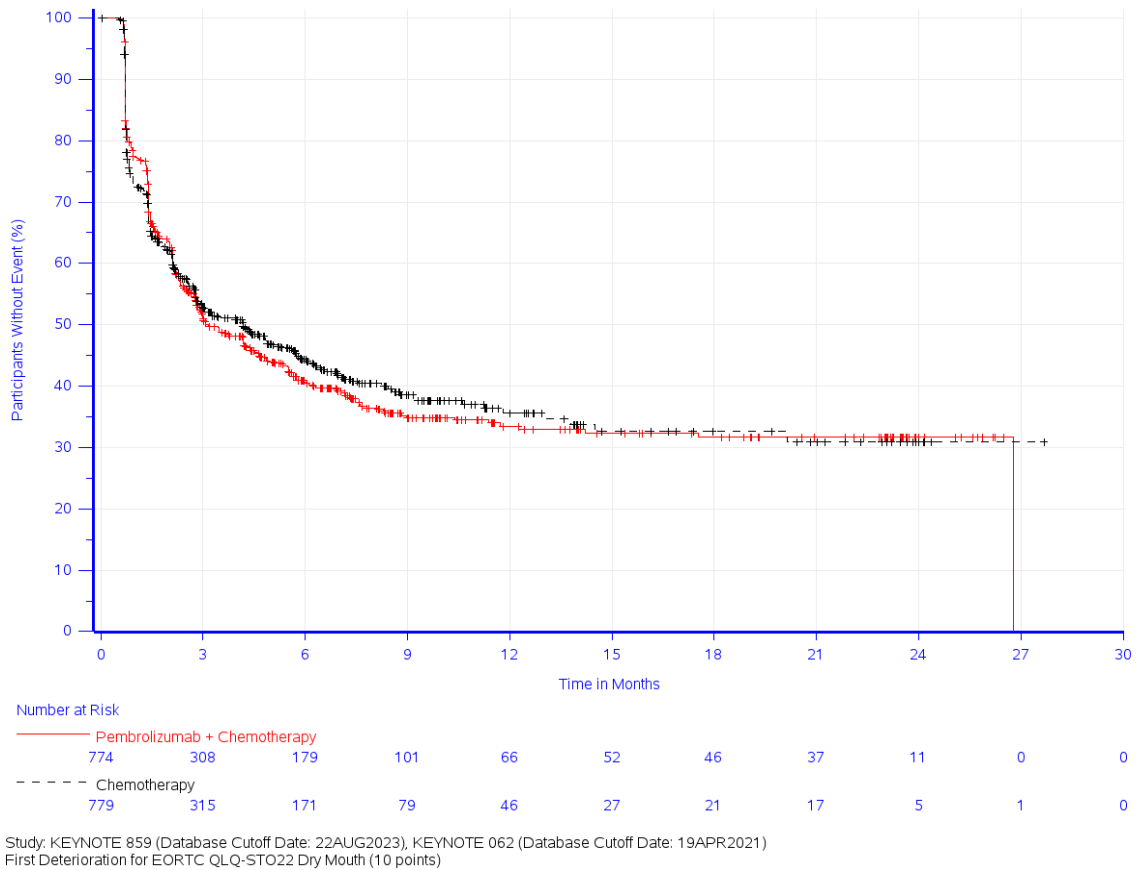


Abbildung 4G-55: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

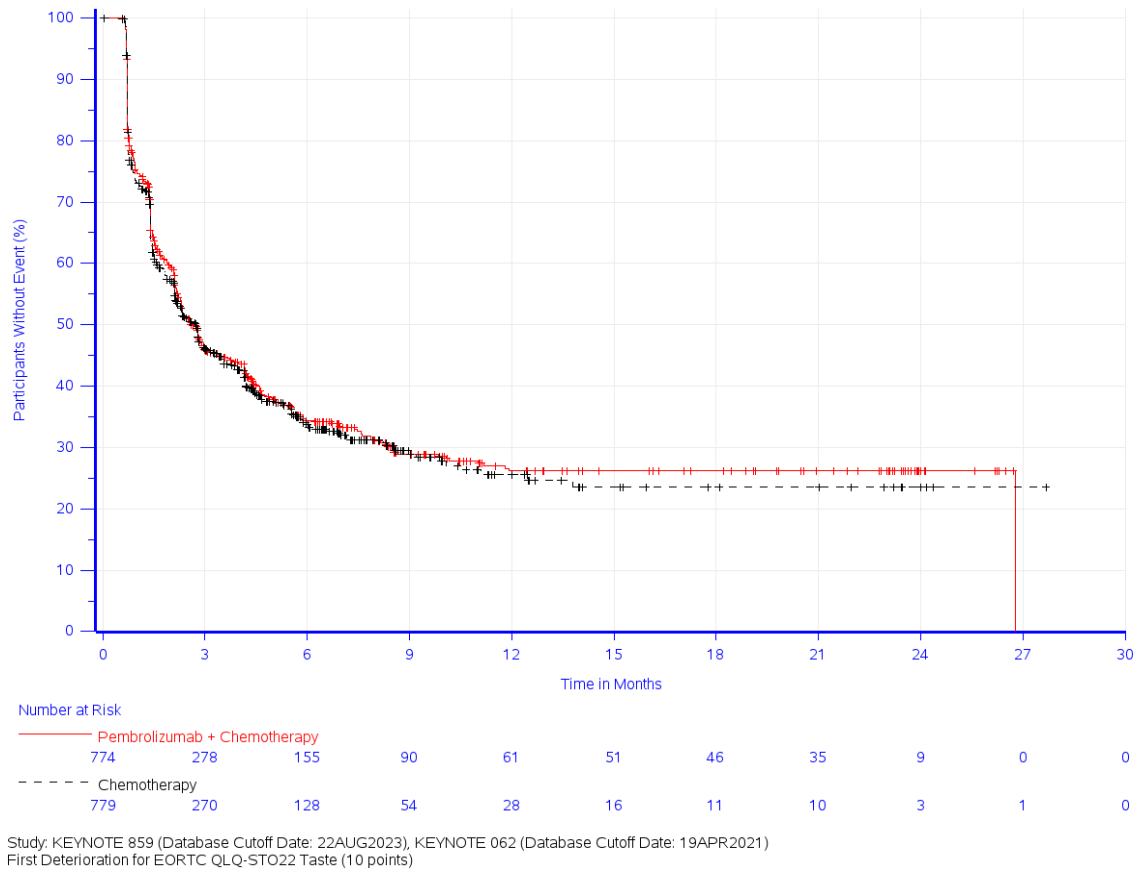
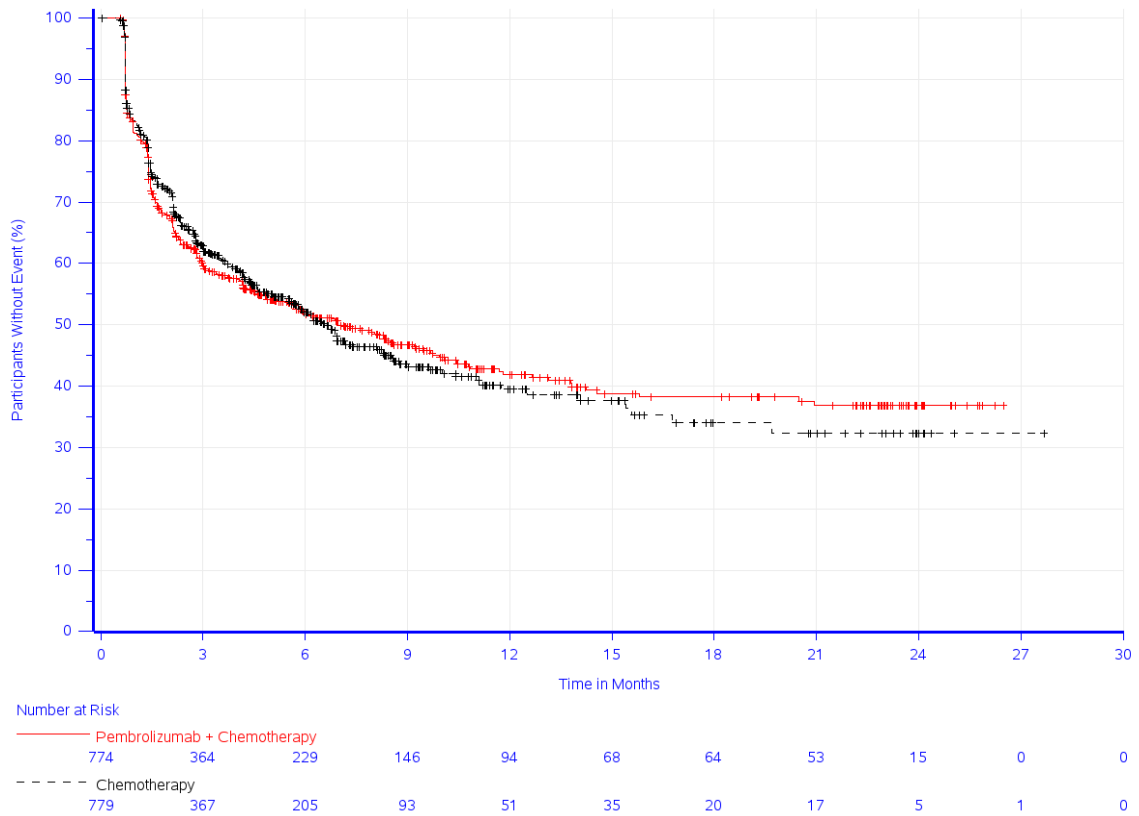
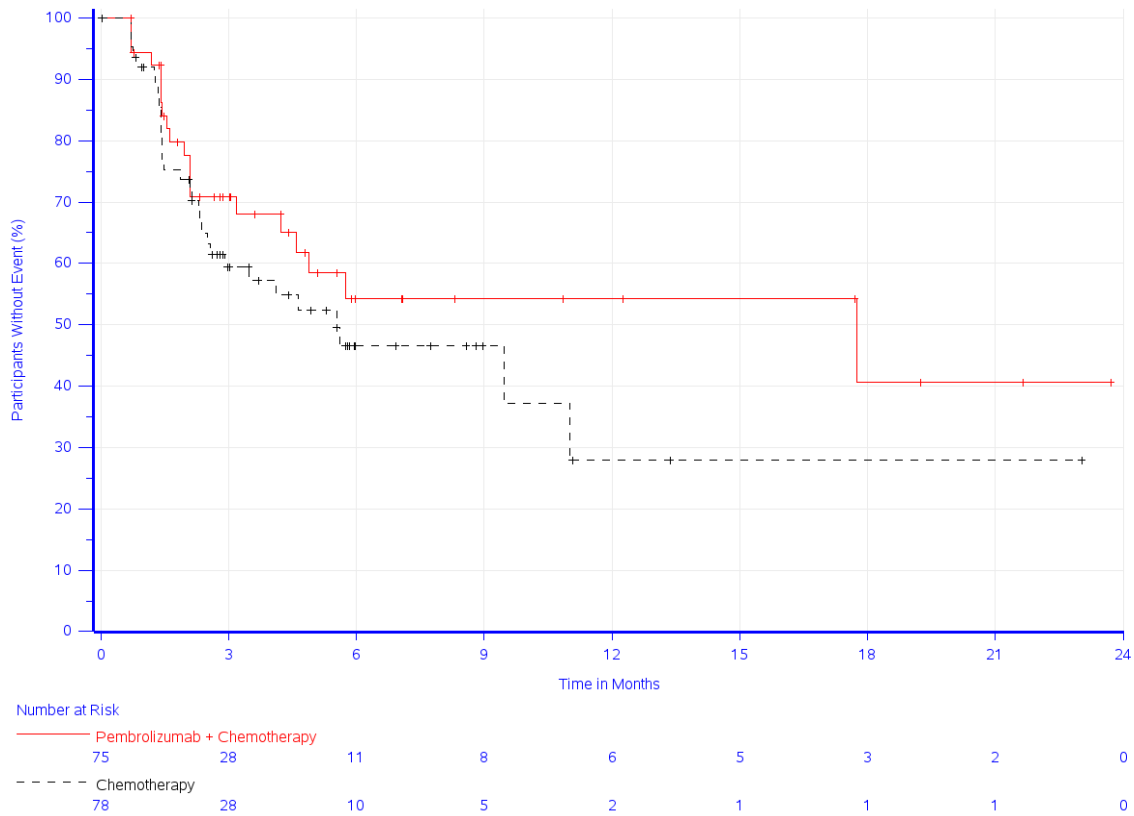


Abbildung 4G-56: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Body Image (10 points)

Abbildung 4G-57: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-STO22 Hair Loss (10 points)

Abbildung 4G-58: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Kaplan-Meier-Kurven für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

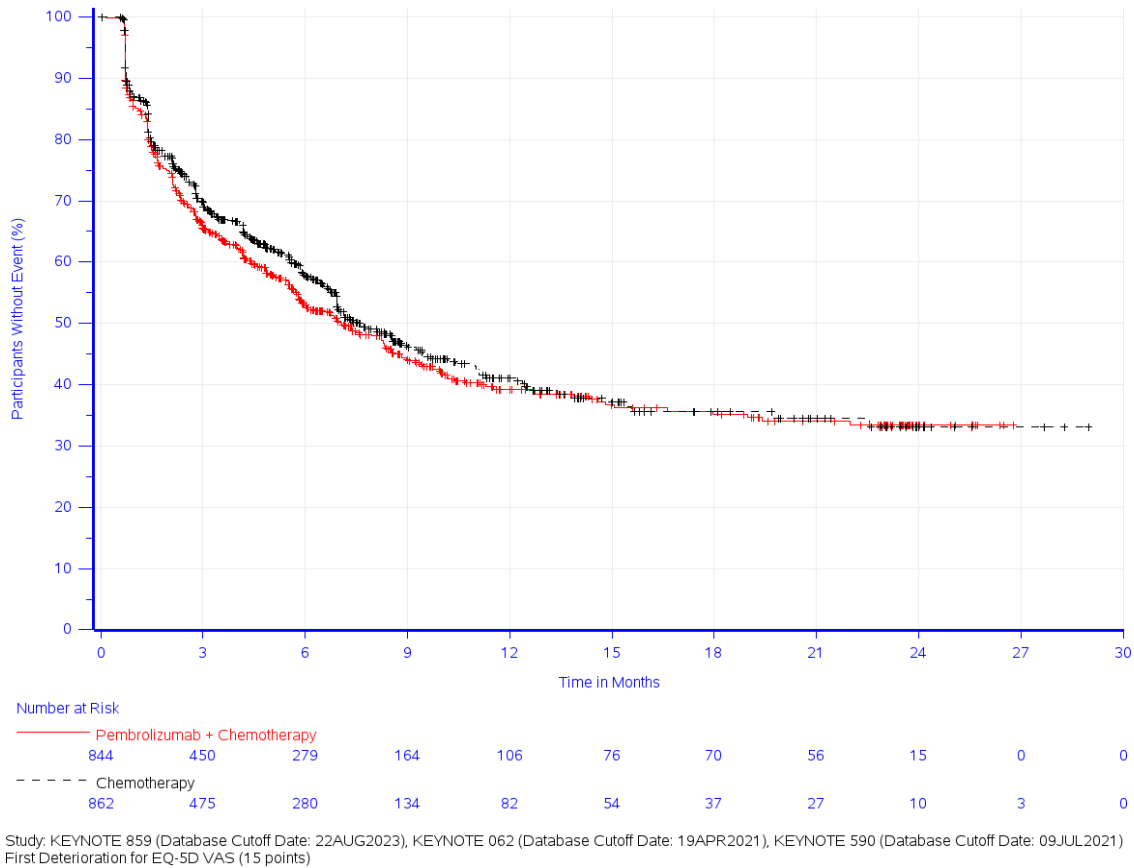


Abbildung 4G-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D (15 Punkte) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Anhang 4-G9: Auswertungen über den Studienverlauf für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 859)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up).

Anhang 4-G9.1: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30

Auswertung über den Studienverlauf

EORTC QLQ-C30

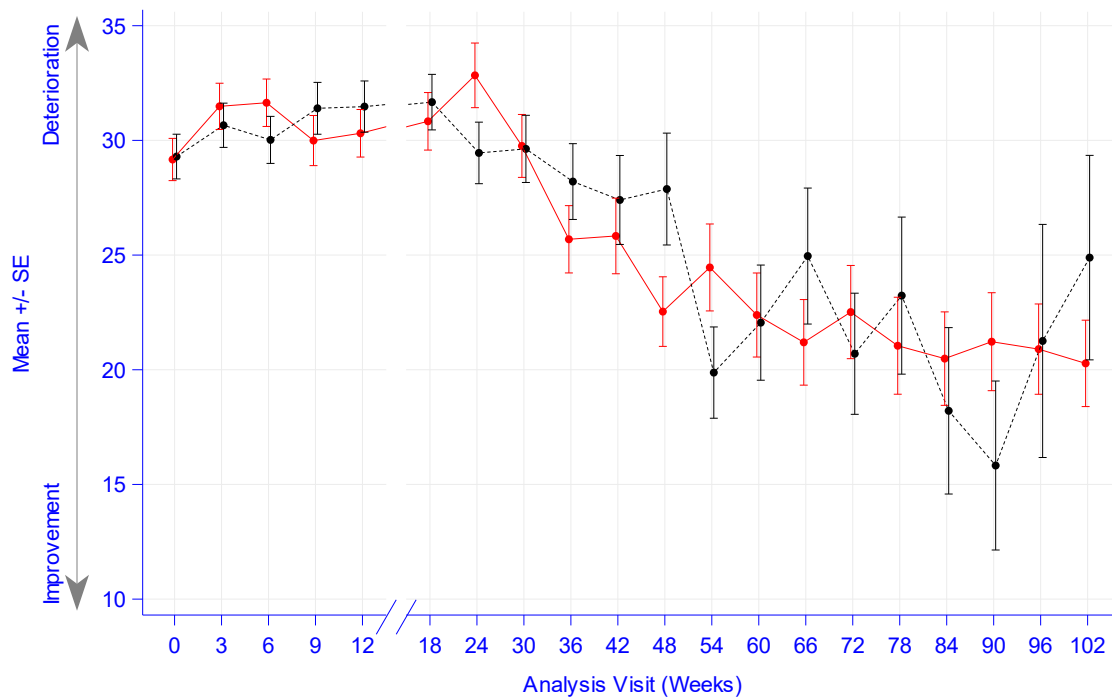
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-14: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	29,2 (22,1)	29,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	31,5 (23,2)	30,7 (22,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	31,6 (23,1)	30,0 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	30,0 (23,2)	31,4 (23,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	30,3 (22,3)	31,5 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Mittelwert (SD)	30,8 (24,5)	31,7 (23,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	32,8 (25,8)	29,5 (23,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	29,8 (23,2)	29,6 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	25,7 (22,4)	28,2 (23,1)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	25,8 (23,3)	27,4 (23,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	22,5 (20,2)	27,9 (25,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	24,5 (22,7)	19,9 (18,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 77,8
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	22,4 (21,3)	22,1 (20,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	21,2 (20,4)	25,0 (23,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	22,5 (21,7)	20,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	21,0 (21,6)	23,2 (22,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	20,5 (20,0)	18,2 (21,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 77,8
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	21,2 (20,1)	15,8 (21,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 88,9
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	20,9 (18,0)	21,3 (24,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	20,3 (16,8)	24,9 (22,3)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 77,8
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 4G-60: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

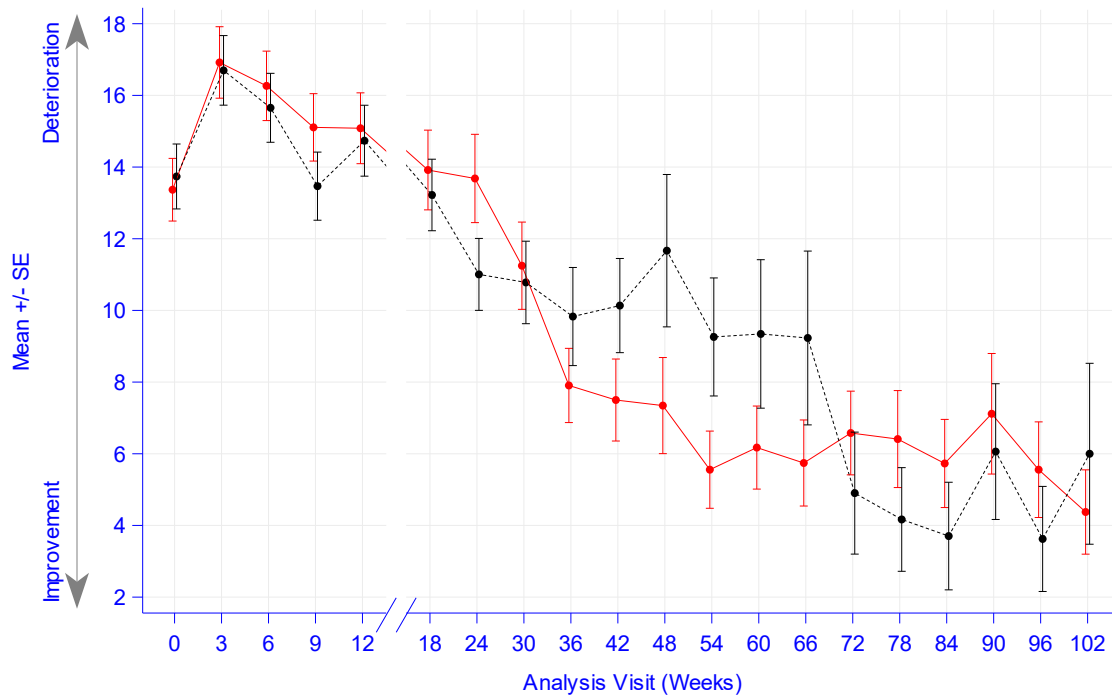
Tabelle 4G-15: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	13,4 (21,0)	13,7 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	16,9 (22,9)	16,7 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	16,3 (21,6)	15,7 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	15,1 (19,9)	13,5 (20,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	15,1 (21,3)	14,7 (21,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	13,9 (21,7)	13,2 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	13,7 (22,5)	11,0 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	11,2 (20,6)	10,8 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	7,9 (15,8)	9,8 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	7,5 (16,2)	10,1 (16,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	7,3 (17,8)	11,7 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	5,6 (12,9)	9,3 (15,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	6,2 (13,5)	9,3 (16,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	5,7 (13,1)	9,2 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	6,6 (12,5)	4,9 (12,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	6,4 (13,8)	4,2 (9,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	5,7 (12,0)	3,7 (9,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 90		

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N ^b = 598	N ^b = 600
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	7,1 (15,9)	6,1 (10,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	5,6 (12,2)	3,6 (7,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 16,7
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	4,4 (10,5)	6,0 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 4G-61: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

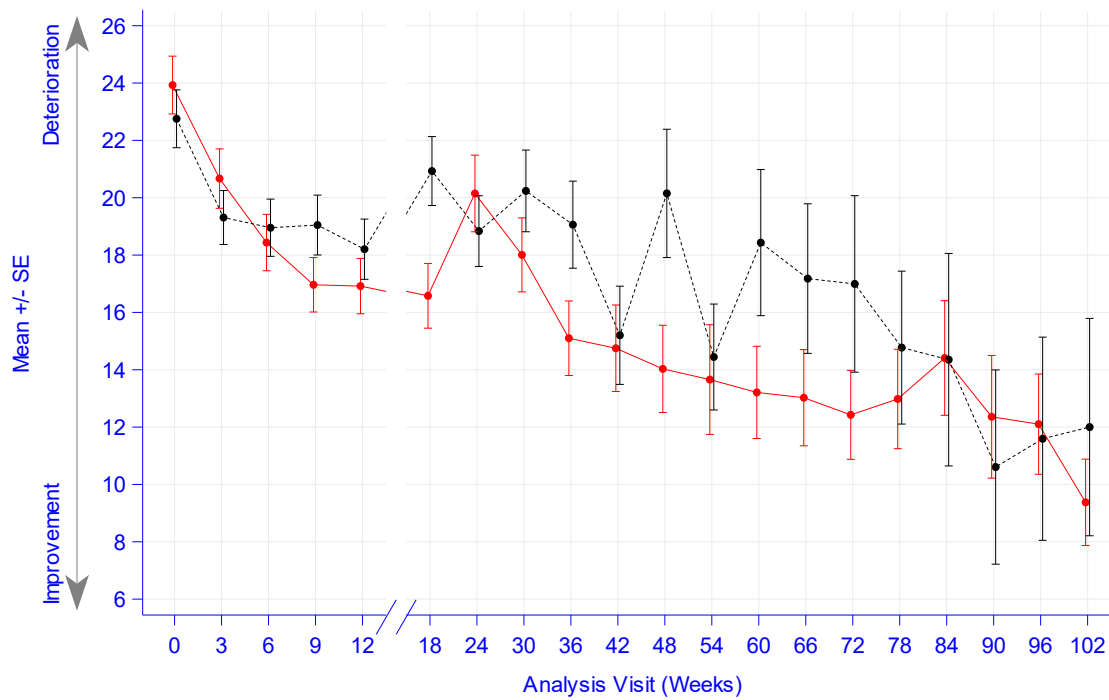
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-16: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	23,9 (24,2)	22,8 (24,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	20,7 (23,8)	19,3 (21,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	18,4 (22,0)	19,0 (22,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	17,0 (20,1)	19,0 (22,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	16,9 (20,8)	18,2 (22,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	16,6 (22,1)	20,9 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	20,1 (24,5)	18,8 (21,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	18,0 (21,8)	20,2 (22,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	15,1 (19,9)	19,1 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	14,8 (21,3)	15,2 (20,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 25,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	14,0 (20,2)	20,2 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	13,7 (23,0)	14,4 (17,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	13,2 (18,7)	18,4 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	13,0 (18,3)	17,2 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	12,4 (16,6)	17,0 (22,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	13,0 (17,7)	14,8 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	14,4 (19,6)	14,4 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	12,4 (20,2)	10,6 (19,5)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	12,1 (16,0)	11,6 (17,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	9,4 (13,5)	12,0 (19,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

..... Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 4G-62: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

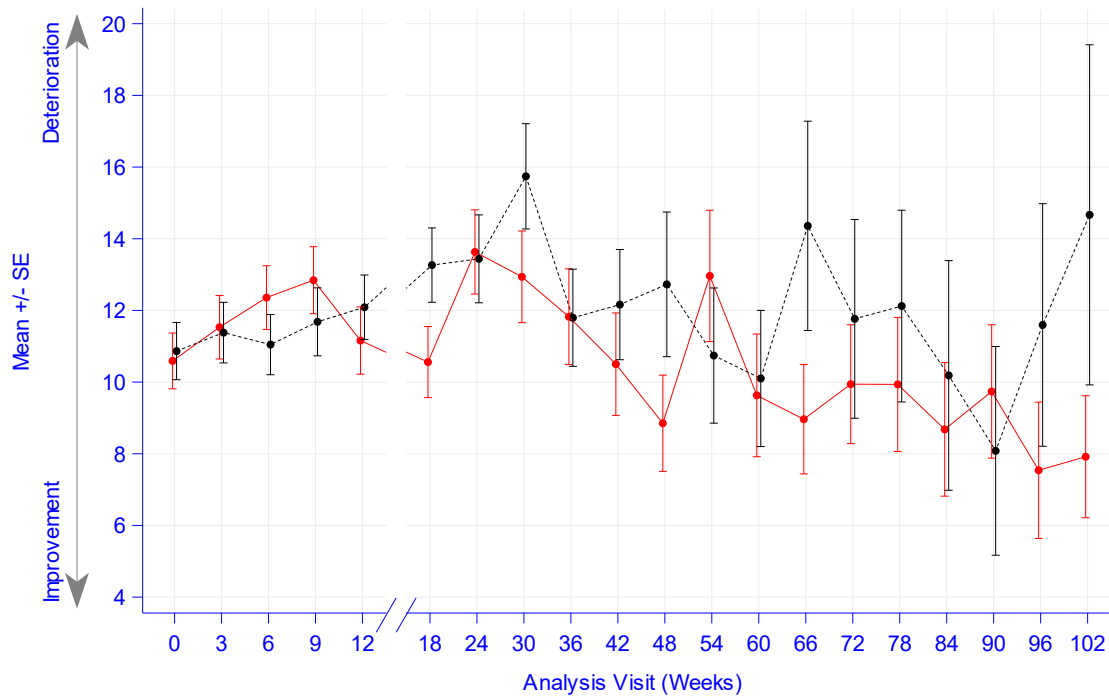
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnö

Tabelle 4G-17: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	10,6 (18,7)	10,9 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	11,5 (20,4)	11,4 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	12,4 (19,8)	11,0 (19,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	12,8 (19,8)	11,7 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	11,2 (20,2)	12,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	10,6 (19,4)	13,3 (20,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	13,6 (21,5)	13,4 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	12,9 (21,6)	15,7 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	11,8 (20,4)	11,8 (18,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	10,5 (20,2)	12,2 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	8,9 (17,9)	12,7 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	13,0 (22,0)	10,7 (17,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	9,6 (19,9)	10,1 (15,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	9,0 (16,6)	14,4 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	9,9 (17,7)	11,8 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	9,9 (19,1)	12,1 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	8,7 (18,3)	10,2 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 90		

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	9,7 (17,6)	8,1 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	7,5 (17,4)	11,6 (16,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	7,9 (15,2)	14,7 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 4G-63: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

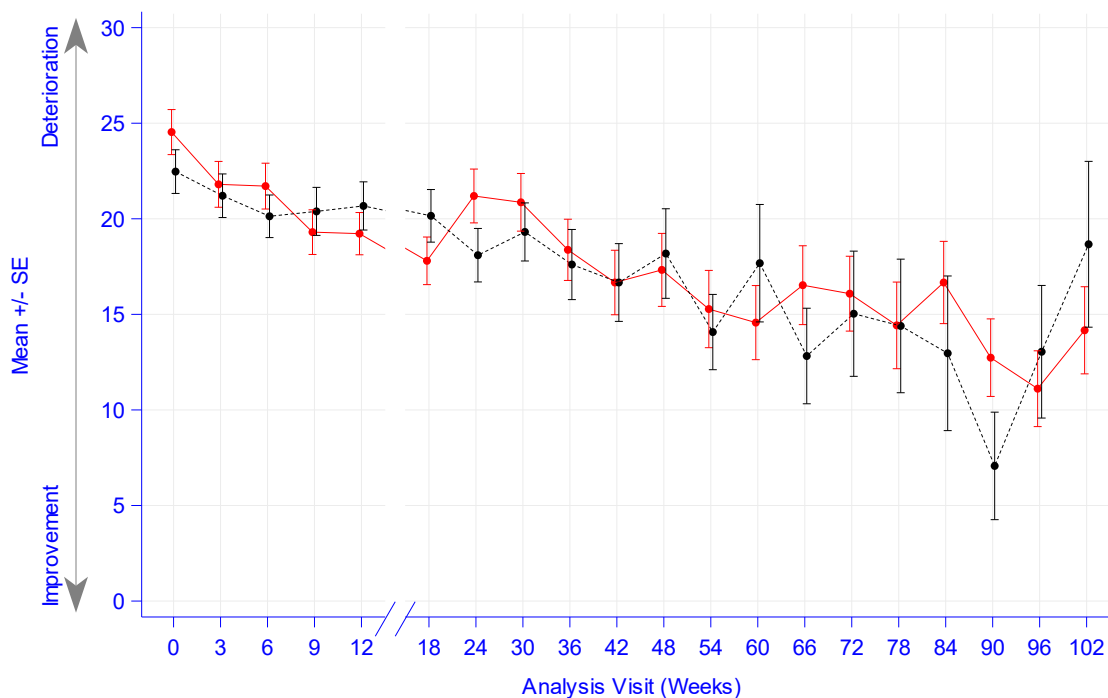
Tabelle 4G-18: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	24,5 (28,3)	22,5 (27,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	21,8 (27,6)	21,2 (26,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	21,7 (26,8)	20,1 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	19,3 (24,8)	20,4 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	19,2 (23,8)	20,7 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	17,8 (24,3)	20,2 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	21,2 (25,8)	18,1 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	20,9 (25,5)	19,3 (24,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	18,4 (24,5)	17,6 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	16,7 (23,9)	16,7 (24,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	17,3 (25,4)	18,2 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	15,3 (24,3)	14,1 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	14,6 (22,5)	17,7 (25,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	16,5 (22,5)	12,8 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	16,1 (20,9)	15,0 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	14,4 (23,1)	14,4 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	16,7 (21,1)	13,0 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	12,7 (19,1)	7,1 (16,2)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	11,1 (18,2)	13,0 (16,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	14,2 (20,4)	18,7 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 4G-64: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-19: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

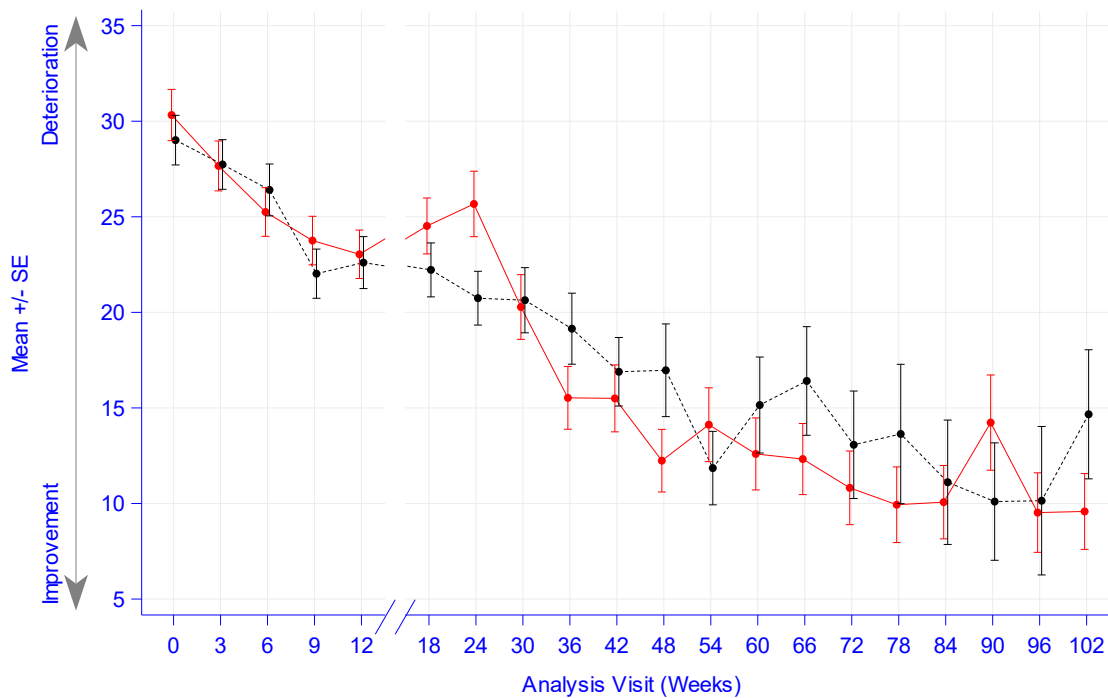
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	30,3 (32,2)	29,0 (31,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	27,7 (30,0)	27,7 (30,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	25,3 (28,4)	26,4 (30,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	23,8 (26,9)	22,0 (27,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	23,0 (27,3)	22,6 (29,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	24,5 (28,6)	22,2 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	25,7 (31,3)	20,7 (25,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	20,3 (28,6)	20,6 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		

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

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	15,5 (25,1)	19,1 (26,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	15,5 (24,8)	16,9 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	12,2 (21,8)	17,0 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	14,1 (23,2)	11,9 (18,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	12,6 (21,9)	15,2 (20,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	12,3 (20,3)	16,4 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	10,8 (20,6)	13,1 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	9,9 (20,2)	13,6 (24,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	10,1 (18,8)	11,1 (19,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	14,2 (23,5)	10,1 (17,6)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	9,5 (19,1)	10,1 (18,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	9,6 (17,7)	14,7 (16,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3

a: Datenschnitt: 22. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy
576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - - - Chemotherapy
586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 4G-65: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-20: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

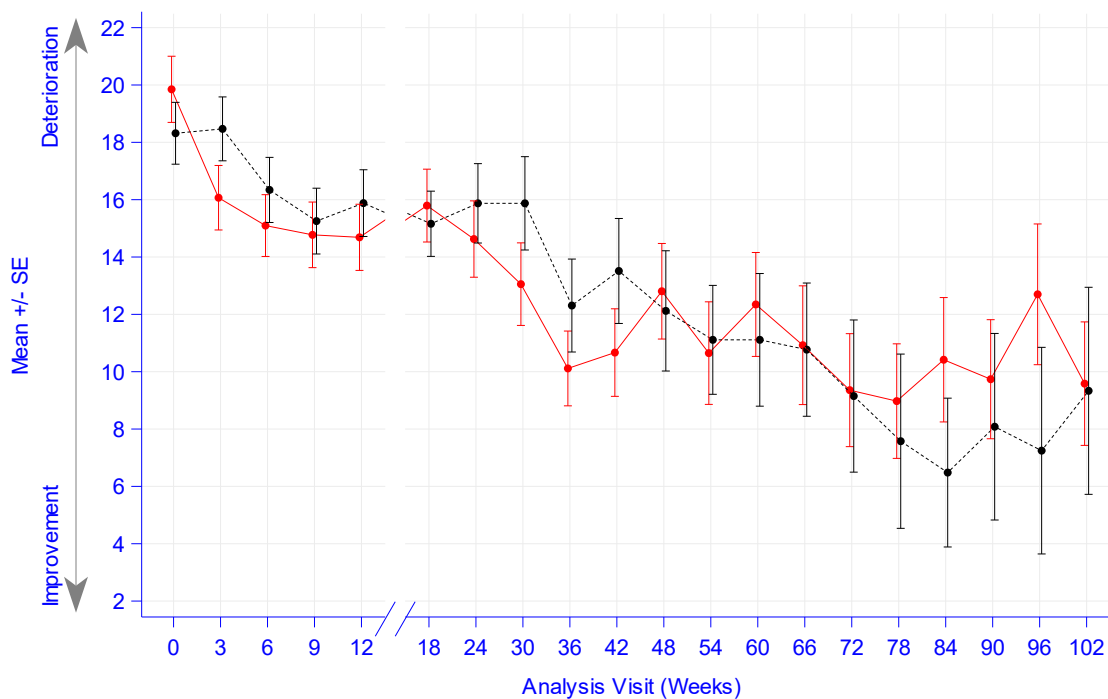
EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	19,8 (27,7)	18,3 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	16,1 (25,9)	18,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	15,1 (24,1)	16,3 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	14,8 (24,2)	15,3 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	14,7 (24,8)	15,9 (25,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	15,8 (24,8)	15,2 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	14,6 (24,4)	15,9 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	13,1 (24,4)	15,9 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	10,1 (19,9)	12,3 (22,6)

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

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	10,7 (21,6)	13,5 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	12,8 (22,2)	12,1 (22,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	10,6 (21,5)	11,1 (18,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	12,3 (21,1)	11,1 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	10,9 (22,6)	10,8 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	9,4 (21,0)	9,2 (18,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	9,0 (20,4)	7,6 (20,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	10,4 (21,3)	6,5 (15,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	9,7 (19,6)	8,1 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	12,7 (22,5)	7,2 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	9,6 (19,3)	9,3 (18,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 4G-66: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-21: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

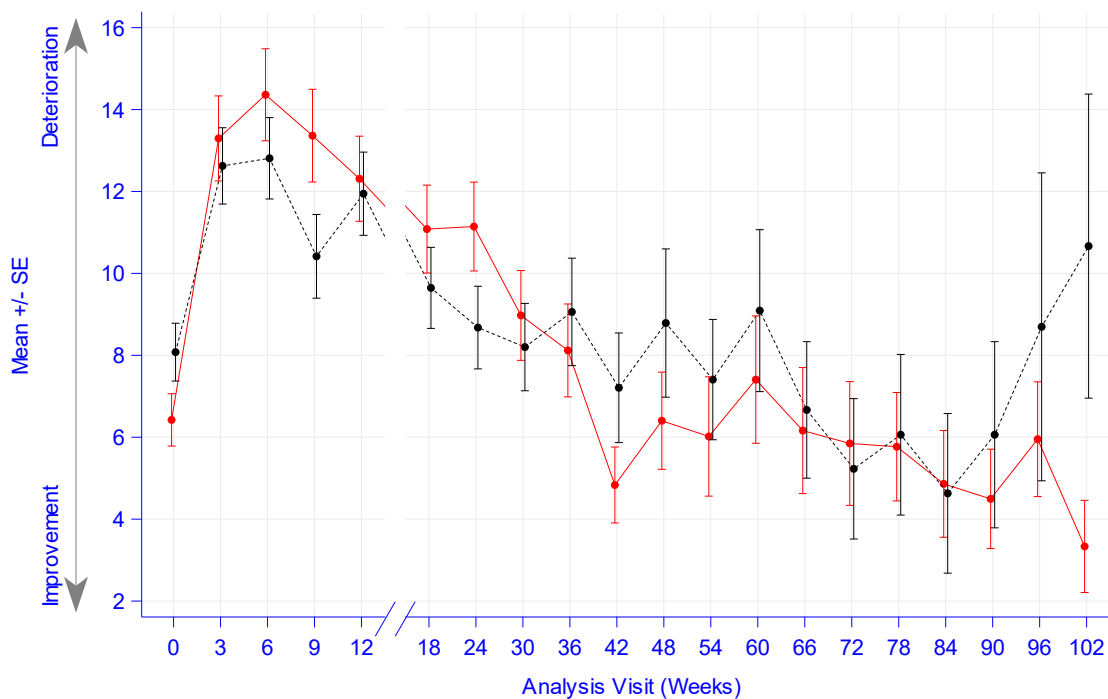
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	6,4 (15,3)	8,1 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	13,3 (23,9)	12,6 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	14,4 (25,1)	12,8 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	13,4 (24,0)	10,4 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	12,3 (22,4)	11,9 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	11,1 (21,0)	9,6 (19,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	11,1 (19,9)	8,7 (17,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	9,0 (18,6)	8,2 (16,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	8,1 (17,3)	9,1 (18,3)

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	4,8 (13,1)	7,2 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	6,4 (15,8)	8,8 (19,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	6,0 (17,5)	7,4 (13,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	7,4 (18,1)	9,1 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	6,2 (16,8)	6,7 (13,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	5,8 (16,1)	5,2 (12,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	5,8 (13,5)	6,1 (13,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	4,9 (12,8)	4,6 (11,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	4,5 (11,4)	6,1 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	6,0 (12,8)	8,7 (18,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	3,3 (10,1)	10,7 (18,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7

a: Datenschnitt: 22. August 2023
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoea

Abbildung 4G-67: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

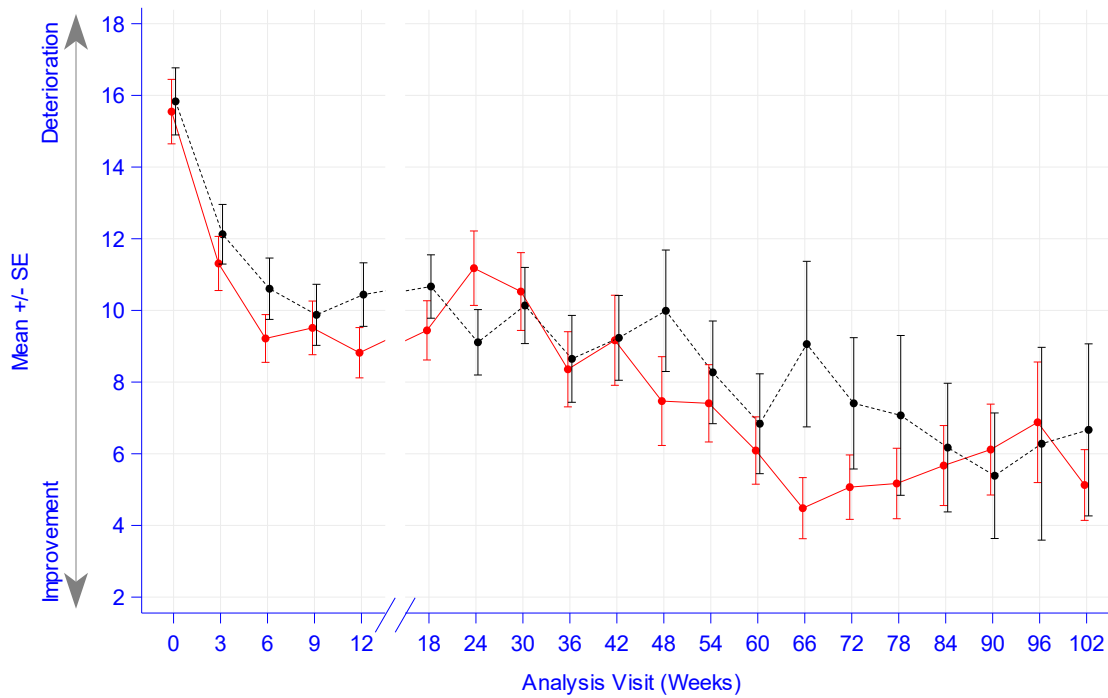
Anhang 4-G9.2: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-STO22**Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-STO22*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Dysphagie*

Tabelle 4G-22: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	546	546
Mittelwert (SD)	15,5 (21,0)	15,8 (21,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	503	504
Mittelwert (SD)	11,3 (16,9)	12,1 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	481	483
Mittelwert (SD)	9,2 (14,6)	10,6 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	431	432
Mittelwert (SD)	9,5 (15,5)	9,9 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	446	448
Mittelwert (SD)	8,8 (14,8)	10,4 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	373	375
Mittelwert (SD)	9,4 (16,0)	10,7 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	331	311
Mittelwert (SD)	11,2 (18,9)	9,1 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
Woche 30		
N ^c	285	251
Mittelwert (SD)	10,5 (18,3)	10,1 (16,8)

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
Woche 36		
N ^c	234	194
Mittelwert (SD)	8,4 (16,0)	8,6 (16,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	9,2 (17,8)	9,2 (14,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
Woche 48		
N ^c	177	109
Mittelwert (SD)	7,5 (16,5)	10,0 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	7,4 (12,9)	8,3 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 55,6
Woche 60		
N ^c	135	65
Mittelwert (SD)	6,1 (10,9)	6,8 (11,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 55,6
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	4,5 (9,3)	9,1 (18,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	5,1 (9,6)	7,4 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 44,4
Woche 78		
N ^c	101	44
Mittelwert (SD)	5,2 (9,9)	7,1 (14,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 66,7
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	5,7 (10,9)	6,2 (10,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 44,4
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	6,1 (12,0)	5,4 (10,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	6,9 (15,4)	6,3 (12,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 44,4
Woche 102		
N ^c	78	25
Mittelwert (SD)	5,1 (8,7)	6,7 (12,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 44,4
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

----- Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Dysphagia

Abbildung 4G-68: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-23: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

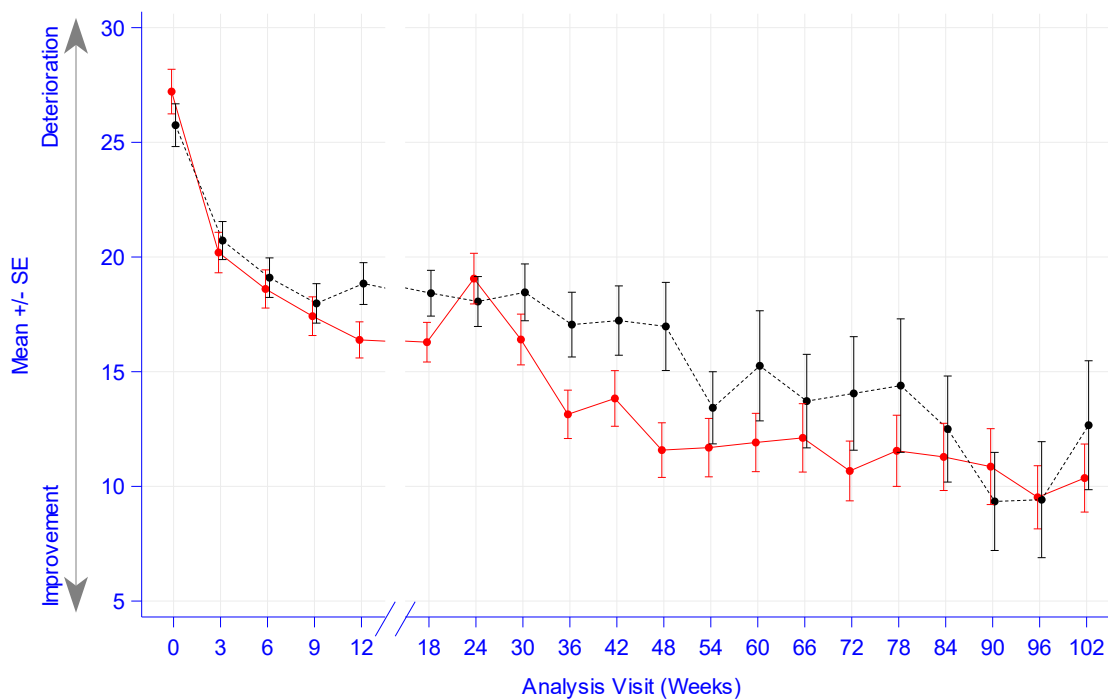
EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	546	546
Mittelwert (SD)	27,2 (22,7)	25,7 (21,8)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,3; 41,7)	25,0 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	503	504
Mittelwert (SD)	20,2 (19,8)	20,7 (18,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	481	483
Mittelwert (SD)	18,6 (18,2)	19,1 (18,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	431	432
Mittelwert (SD)	17,4 (17,5)	18,0 (17,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	446	448
Mittelwert (SD)	16,4 (16,6)	18,8 (19,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	373	375
Mittelwert (SD)	16,3 (16,7)	18,4 (19,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	331	311
Mittelwert (SD)	19,1 (20,1)	18,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 91,7
Woche 30		
N ^c	285	251
Mittelwert (SD)	16,4 (18,7)	18,5 (19,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	194
Mittelwert (SD)	13,1 (16,1)	17,1 (19,7)

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

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	13,8 (17,2)	17,2 (18,4)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	109
Mittelwert (SD)	11,6 (15,8)	17,0 (20,1)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	11,7 (15,3)	13,4 (14,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 58,3
Woche 60		
N ^c	135	65
Mittelwert (SD)	11,9 (14,8)	15,3 (19,4)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 75,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	12,1 (16,3)	13,7 (16,4)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	10,7 (13,9)	14,1 (17,7)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	101	44
Mittelwert (SD)	11,6 (15,6)	14,4 (19,3)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 83,3
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	11,3 (14,4)	12,5 (13,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 41,7
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	10,9 (15,6)	9,3 (12,3)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 8,3)

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 41,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	9,5 (12,6)	9,4 (12,1)
Median (Q1; Q3)	4,2 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 41,7
Woche 102		
N ^c	78	25
Mittelwert (SD)	10,4 (13,1)	12,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 41,7

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

- - - - - Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Pain

Abbildung 4G-69: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

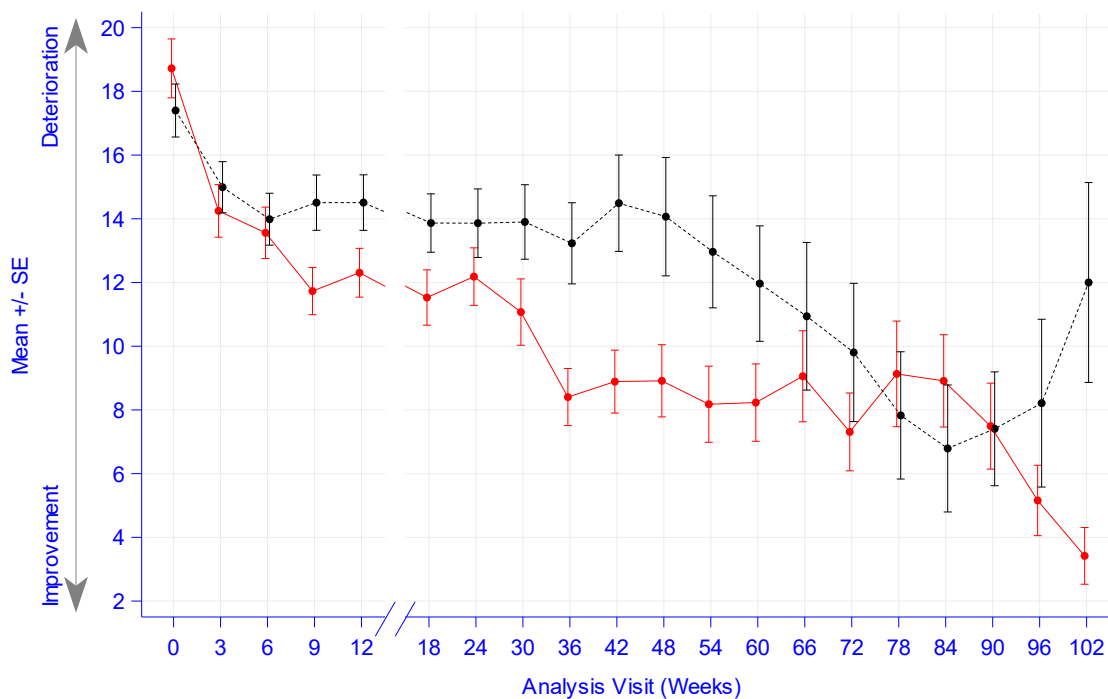
Tabelle 4G-24: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	546	546
Mittelwert (SD)	18,7 (21,6)	17,4 (19,4)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	503	504
Mittelwert (SD)	14,2 (18,5)	15,0 (18,0)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	481	483
Mittelwert (SD)	13,6 (17,7)	14,0 (17,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	431	432
Mittelwert (SD)	11,7 (15,4)	14,5 (18,0)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	446	448
Mittelwert (SD)	12,3 (16,2)	14,5 (18,5)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	373	375
Mittelwert (SD)	11,5 (16,8)	13,9 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	331	311
Mittelwert (SD)	12,2 (16,4)	13,9 (19,0)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	285	251
Mittelwert (SD)	11,1 (17,6)	13,9 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	194
Mittelwert (SD)	8,4 (13,7)	13,2 (17,7)

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	8,9 (14,0)	14,5 (18,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 77,8
Woche 48		
N ^c	177	109
Mittelwert (SD)	8,9 (15,1)	14,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	8,2 (14,3)	13,0 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	5,6 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	65
Mittelwert (SD)	8,2 (14,1)	12,0 (14,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 55,6
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	9,1 (15,6)	10,9 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 88,9
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	7,3 (13,0)	9,8 (15,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	101	44
Mittelwert (SD)	9,1 (16,7)	7,8 (13,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 44,4
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	8,9 (14,2)	6,8 (12,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 44,4
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	7,5 (12,7)	7,4 (10,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	5,2 (10,1)	8,2 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 102		
N ^c	78	25
Mittelwert (SD)	3,4 (7,9)	12,0 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 55,6

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

----- Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms

Abbildung 4G-70: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

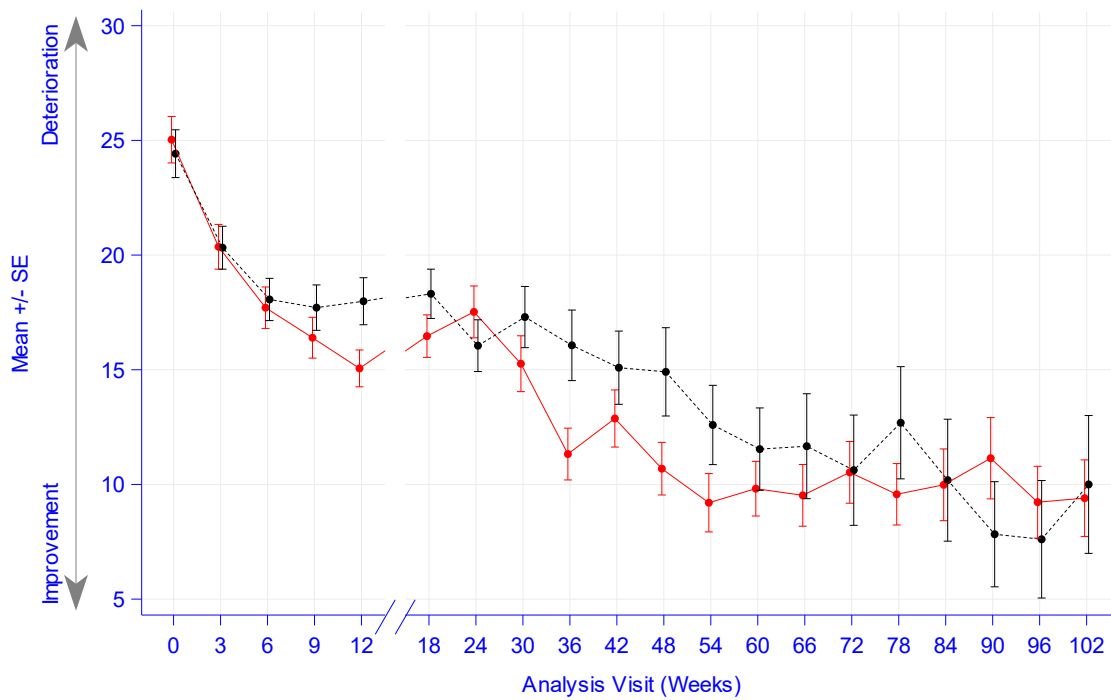
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Einschränkungen beim Essen

Tabelle 4G-25: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22 Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	546	546
Mittelwert (SD)	25,0 (23,7)	24,4 (24,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 41,7)	16,7 (8,3; 41,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	503	504
Mittelwert (SD)	20,4 (21,9)	20,3 (21,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	481	483
Mittelwert (SD)	17,7 (19,8)	18,1 (20,2)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	431	432
Mittelwert (SD)	16,4 (18,5)	17,7 (20,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	446	448
Mittelwert (SD)	15,1 (17,0)	18,0 (21,7)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	373	375
Mittelwert (SD)	16,5 (17,9)	18,3 (20,8)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 91,7
Woche 24		
N ^c	331	311
Mittelwert (SD)	17,5 (20,6)	16,1 (19,9)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	285	251
Mittelwert (SD)	15,3 (20,6)	17,3 (21,1)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	194

EORTC Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N ^b = 594	N ^b = 593
Mittelwert (SD)	11,3 (17,3)	16,1 (21,4)
Median (Q1; Q3)	4,2 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	12,9 (17,6)	15,1 (19,4)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 20,8)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 91,7
Woche 48		
N ^c	177	109
Mittelwert (SD)	10,7 (15,3)	14,9 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 91,7
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	9,2 (15,3)	12,6 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 12,5)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	135	65
Mittelwert (SD)	9,8 (13,8)	11,5 (14,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 58,3
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	9,5 (14,7)	11,7 (18,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 83,3
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	10,5 (14,4)	10,6 (17,2)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 58,3
Woche 78		
N ^c	101	44
Mittelwert (SD)	9,6 (13,5)	12,7 (16,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 20,8)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 58,3
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	10,0 (15,3)	10,2 (16,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 58,3
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	11,1 (16,7)	7,8 (13,2)

EORTC Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N ^b = 594	N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 8,3)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 50,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	9,2 (14,3)	7,6 (12,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 33,3
Woche 102		
N ^c	78	25
Mittelwert (SD)	9,4 (14,7)	10,0 (15,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 50,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

..... Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Eating Restrictions

Abbildung 4G-71: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkungen beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Angst

Tabelle 4G-26: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

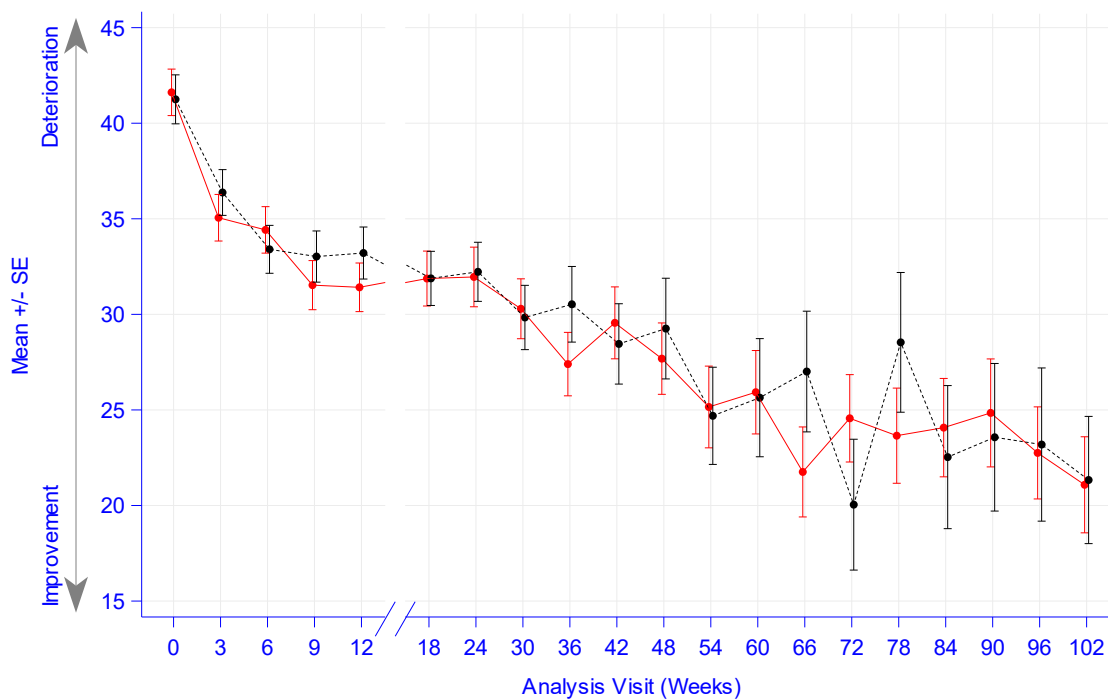
EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	546	546
Mittelwert (SD)	41,6 (28,4)	41,2 (29,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 66,7)	33,3 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	503	504
Mittelwert (SD)	35,1 (27,3)	36,4 (26,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 55,6)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	481	483
Mittelwert (SD)	34,4 (26,7)	33,4 (27,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	431	432
Mittelwert (SD)	31,5 (26,7)	33,0 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	22,2 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	446	448
Mittelwert (SD)	31,4 (26,9)	33,2 (28,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	22,2 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	373	375
Mittelwert (SD)	31,9 (27,8)	31,9 (27,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	331	311
Mittelwert (SD)	32,0 (28,4)	32,2 (27,3)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	285	251
Mittelwert (SD)	30,3 (26,5)	29,8 (26,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	22,2 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	194
Mittelwert (SD)	27,4 (25,4)	30,5 (27,6)

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

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	29,6 (26,6)	28,5 (25,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	22,2 (5,6; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	109
Mittelwert (SD)	27,7 (24,8)	29,3 (27,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	25,2 (25,6)	24,7 (24,1)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	65
Mittelwert (SD)	25,9 (25,4)	25,6 (24,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	21,8 (25,7)	27,0 (25,5)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	24,6 (24,4)	20,0 (24,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 44,4)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 78		
N ^c	101	44
Mittelwert (SD)	23,7 (25,0)	28,5 (24,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 38,9)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	24,1 (25,2)	22,5 (22,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	24,8 (26,6)	23,6 (22,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	22,8 (22,1)	23,2 (19,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 55,6
Woche 102		
N ^c	78	25
Mittelwert (SD)	21,1 (22,2)	21,3 (16,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 55,6

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

- - - - - Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Anxiety

Abbildung 4G-72: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Mundtrockenheit

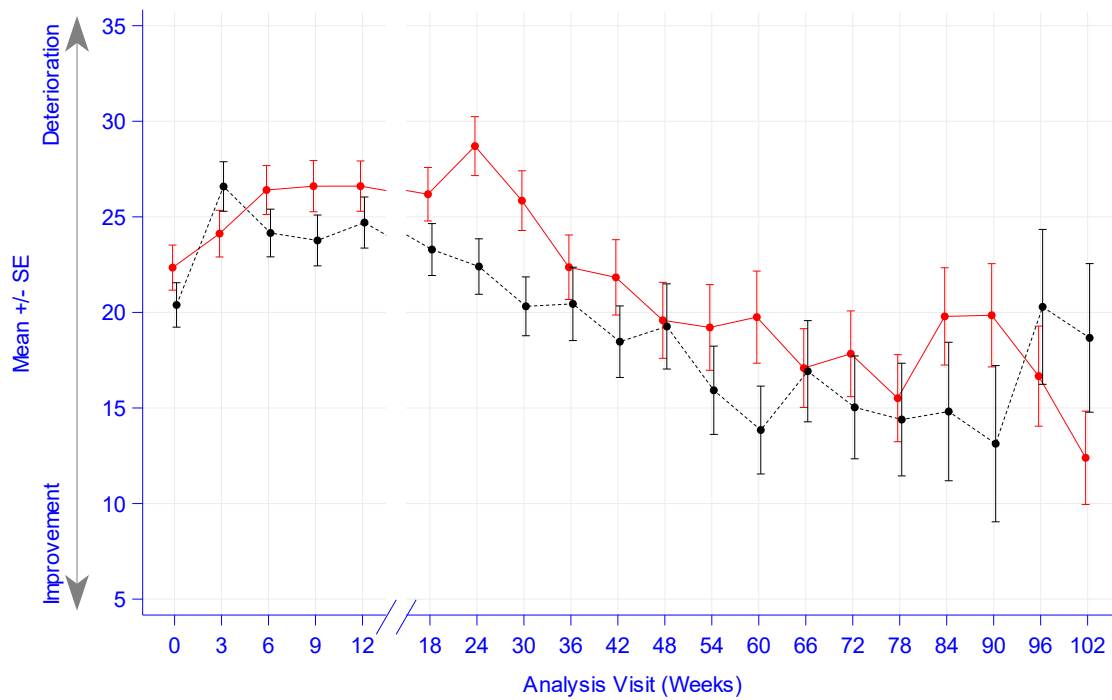
Tabelle 4G-27: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline			
N ^c		546	546
Mittelwert (SD)		22,3 (27,6)	20,4 (27,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		503	504
Mittelwert (SD)		24,1 (27,4)	26,6 (29,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		481	483
Mittelwert (SD)		26,4 (28,0)	24,2 (27,4)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		431	432
Mittelwert (SD)		26,6 (27,8)	23,8 (27,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		446	448
Mittelwert (SD)		26,6 (27,8)	24,7 (28,3)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		373	375
Mittelwert (SD)		26,2 (27,0)	23,3 (26,3)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24			
N ^c		331	311
Mittelwert (SD)		28,7 (28,0)	22,4 (25,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^c		285	251
Mittelwert (SD)		25,8 (26,4)	20,3 (24,4)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36			
N ^c		234	194

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

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 594	N ^b = 593
Mittelwert (SD)		22,4 (25,8)	20,4 (26,7)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42			
N ^c		200	148
Mittelwert (SD)		21,8 (27,9)	18,5 (22,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48			
N ^c		177	109
Mittelwert (SD)		19,6 (26,5)	19,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54			
N ^c		144	90
Mittelwert (SD)		19,2 (26,9)	15,9 (21,9)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 60			
N ^c		135	65
Mittelwert (SD)		19,8 (28,0)	13,8 (18,5)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 66			
N ^c		119	65
Mittelwert (SD)		17,1 (22,5)	16,9 (21,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 72			
N ^c		114	51
Mittelwert (SD)		17,8 (24,0)	15,0 (19,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 78			
N ^c		101	44
Mittelwert (SD)		15,5 (22,9)	14,4 (19,6)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 84			
N ^c		96	36
Mittelwert (SD)		19,8 (24,9)	14,8 (21,7)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 90			
N ^c		89	33
Mittelwert (SD)		19,9 (25,5)	13,1 (23,5)

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 594	N ^b = 593
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 96			
N ^c		84	23
Mittelwert (SD)		16,7 (24,0)	20,3 (19,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 102			
N ^c		78	25
Mittelwert (SD)		12,4 (21,6)	18,7 (19,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 22. August 2023			
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

----- Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Dry Mouth

Abbildung 4G-73: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

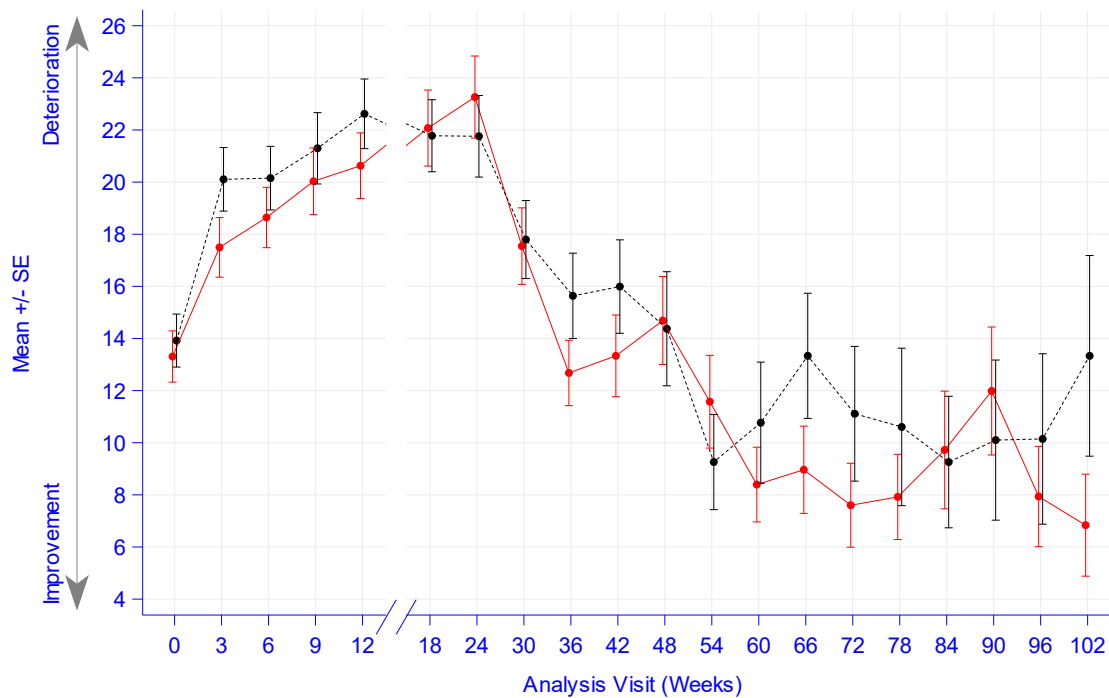
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Geschmacksstörungen

Tabelle 4G-28: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC Geschmacksstörungen	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline			
N ^c		546	546
Mittelwert (SD)		13,3 (23,0)	13,9 (23,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		503	504
Mittelwert (SD)		17,5 (25,7)	20,1 (27,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		481	483
Mittelwert (SD)		18,6 (25,4)	20,2 (26,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		431	432
Mittelwert (SD)		20,0 (26,6)	21,3 (28,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		446	448
Mittelwert (SD)		20,6 (26,6)	22,6 (28,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		373	375
Mittelwert (SD)		22,1 (28,2)	21,8 (26,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24			
N ^c		331	311
Mittelwert (SD)		23,3 (28,7)	21,8 (27,6)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^c		285	251
Mittelwert (SD)		17,5 (24,8)	17,8 (23,7)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36			
N ^c		234	194

EORTC Geschmacksstörungen	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 594	N ^b = 593
Mittelwert (SD)		12,7 (19,2)	15,6 (22,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 42			
N ^c		200	148
Mittelwert (SD)		13,3 (22,2)	16,0 (21,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48			
N ^c		177	109
Mittelwert (SD)		14,7 (22,4)	14,4 (22,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54			
N ^c		144	90
Mittelwert (SD)		11,6 (21,3)	9,3 (17,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60			
N ^c		135	65
Mittelwert (SD)		8,4 (16,7)	10,8 (18,7)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 66			
N ^c		119	65
Mittelwert (SD)		9,0 (18,3)	13,3 (19,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 72			
N ^c		114	51
Mittelwert (SD)		7,6 (17,2)	11,1 (18,5)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 78			
N ^c		101	44
Mittelwert (SD)		7,9 (16,4)	10,6 (20,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 84			
N ^c		96	36
Mittelwert (SD)		9,7 (22,1)	9,3 (15,1)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 90			
N ^c		89	33
Mittelwert (SD)		12,0 (23,2)	10,1 (17,6)

EORTC Geschmacksstörungen	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 594	N ^b = 593
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 96			
N ^c		84	23
Mittelwert (SD)		7,9 (17,6)	10,1 (15,7)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 102			
N ^c		78	25
Mittelwert (SD)		6,8 (17,3)	13,3 (19,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 22. August 2023			
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

..... Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Taste

Abbildung 4G-74: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Körperbild

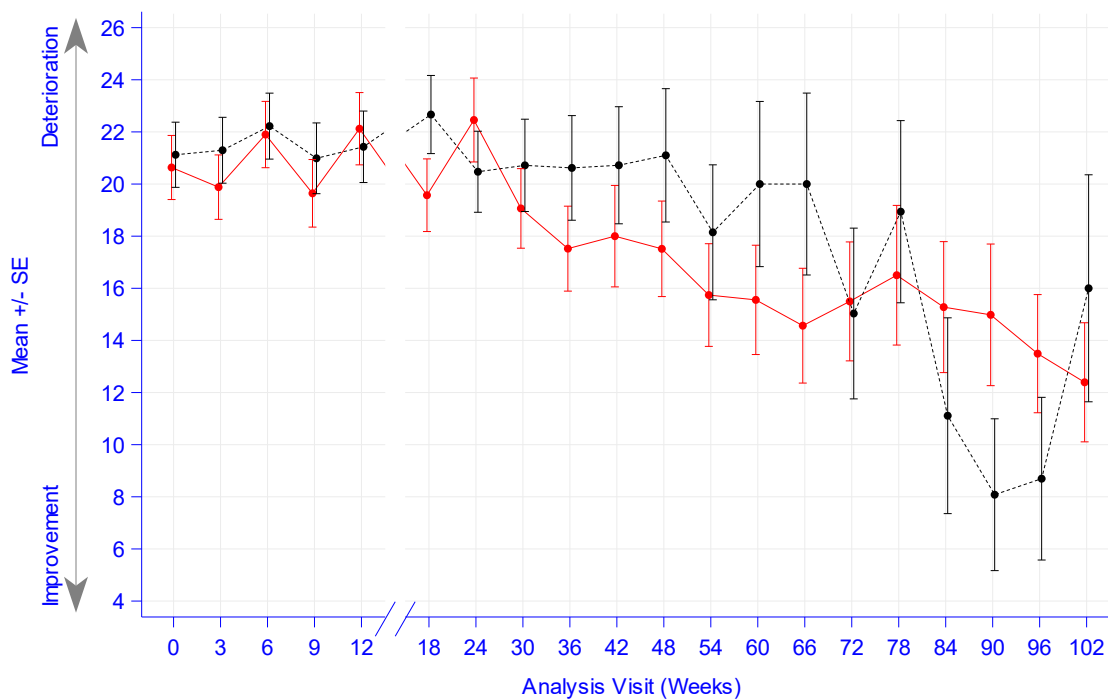
Tabelle 4G-29: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	546	546
Mittelwert (SD)	20,6 (28,7)	21,1 (29,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	503	504
Mittelwert (SD)	19,9 (27,7)	21,3 (28,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	481	483
Mittelwert (SD)	21,9 (27,9)	22,2 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	431	432
Mittelwert (SD)	19,6 (26,9)	21,0 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	446	448
Mittelwert (SD)	22,1 (29,3)	21,4 (29,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	373	375
Mittelwert (SD)	19,6 (26,9)	22,7 (29,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	331	311
Mittelwert (SD)	22,5 (29,3)	20,5 (27,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	285	251
Mittelwert (SD)	19,1 (25,8)	20,7 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	194
Mittelwert (SD)	17,5 (24,9)	20,6 (28,0)

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	18,0 (27,5)	20,7 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	109
Mittelwert (SD)	17,5 (24,4)	21,1 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	15,7 (23,6)	18,1 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	65
Mittelwert (SD)	15,6 (24,4)	20,0 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	14,6 (24,0)	20,0 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	15,5 (24,4)	15,0 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 78		
N ^c	101	44
Mittelwert (SD)	16,5 (26,9)	18,9 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	15,3 (24,6)	11,1 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	15,0 (25,6)	8,1 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	13,5 (20,8)	8,7 (15,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 102		
N ^c	78	25
Mittelwert (SD)	12,4 (20,2)	16,0 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

546 503 481 431 446 373 331 285 234 200 177 144 135 119 114 101 96 89 84 78

- - - - - Chemotherapy

546 504 483 432 448 375 311 251 194 148 109 90 65 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Body Image

Abbildung 4G-75: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4G-30: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

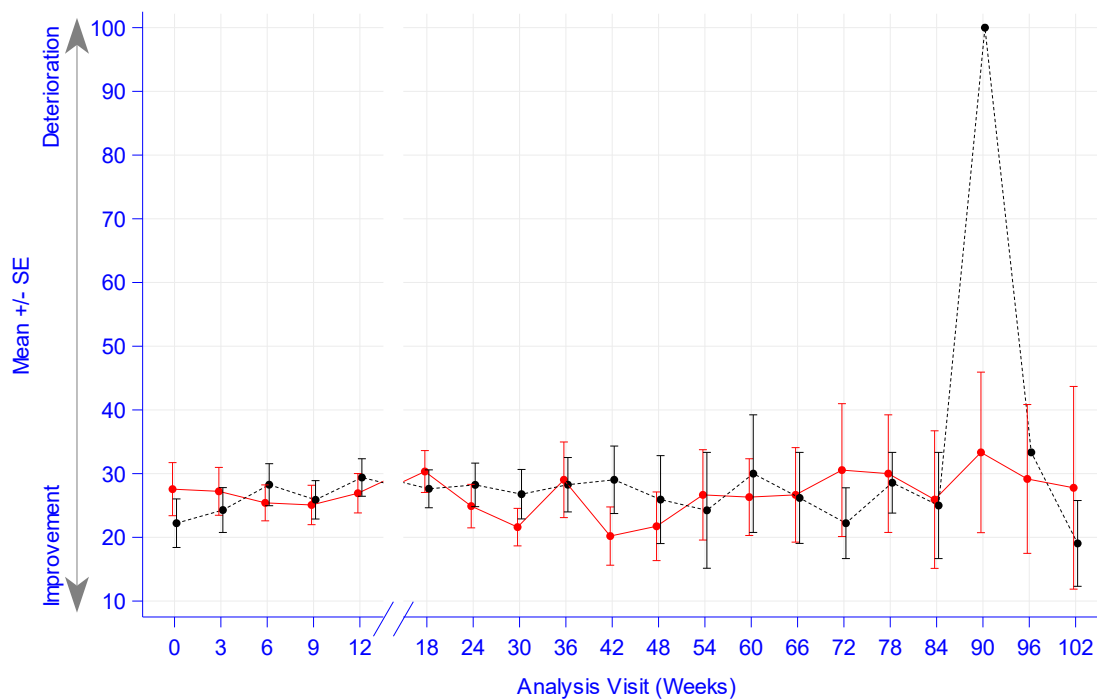
EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Baseline		
N ^c	52	51
Mittelwert (SD)	27,6 (30,0)	22,2 (27,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	60	70
Mittelwert (SD)	27,2 (29,1)	24,3 (29,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	101	92
Mittelwert (SD)	25,4 (28,3)	28,3 (31,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	101	103
Mittelwert (SD)	25,1 (31,1)	25,9 (30,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	104	110
Mittelwert (SD)	26,9 (31,5)	29,4 (30,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	100	105
Mittelwert (SD)	30,3 (32,9)	27,6 (30,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	87	85
Mittelwert (SD)	24,9 (31,8)	28,2 (31,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	54	61
Mittelwert (SD)	21,6 (21,6)	26,8 (30,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	31	46
Mittelwert (SD)	29,0 (33,0)	28,3 (28,9)

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

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	33	31
Mittelwert (SD)	20,2 (26,3)	29,0 (29,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	23	18
Mittelwert (SD)	21,7 (25,8)	25,9 (29,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	20	11
Mittelwert (SD)	26,7 (31,7)	24,2 (30,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 60		
N ^c	19	10
Mittelwert (SD)	26,3 (26,2)	30,0 (29,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 66		
N ^c	15	14
Mittelwert (SD)	26,7 (28,7)	26,2 (26,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	12	9
Mittelwert (SD)	30,6 (36,1)	22,2 (16,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 78		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	30,0 (29,2)	28,6 (12,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 84		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	25,9 (32,4)	25,0 (16,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 90		
N ^c	8	1
Mittelwert (SD)	33,3 (35,6)	100,0 (-)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 50,0)	100,0 (100,0; 100,0)

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 594	Chemotherapie N ^b = 593
Min, Max	0,0; 100,0	100,0; 100,0
Woche 96		
N ^c	8	3
Mittelwert (SD)	29,2 (33,0)	33,3 (0,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 33,3
Woche 102		
N ^c	6	7
Mittelwert (SD)	27,8 (39,0)	19,0 (17,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3

a: Datenschnitt: 22. August 2023
 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1
 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt
 CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

52 60 101 101 104 100 87 54 31 33 23 20 19 15 12 10 9 8 8 6

- - - Chemotherapy

51 70 92 103 110 105 85 61 46 31 18 11 10 14 9 7 4 1 3 7

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-STO22 Hair Loss

Abbildung 4G-76: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 859)

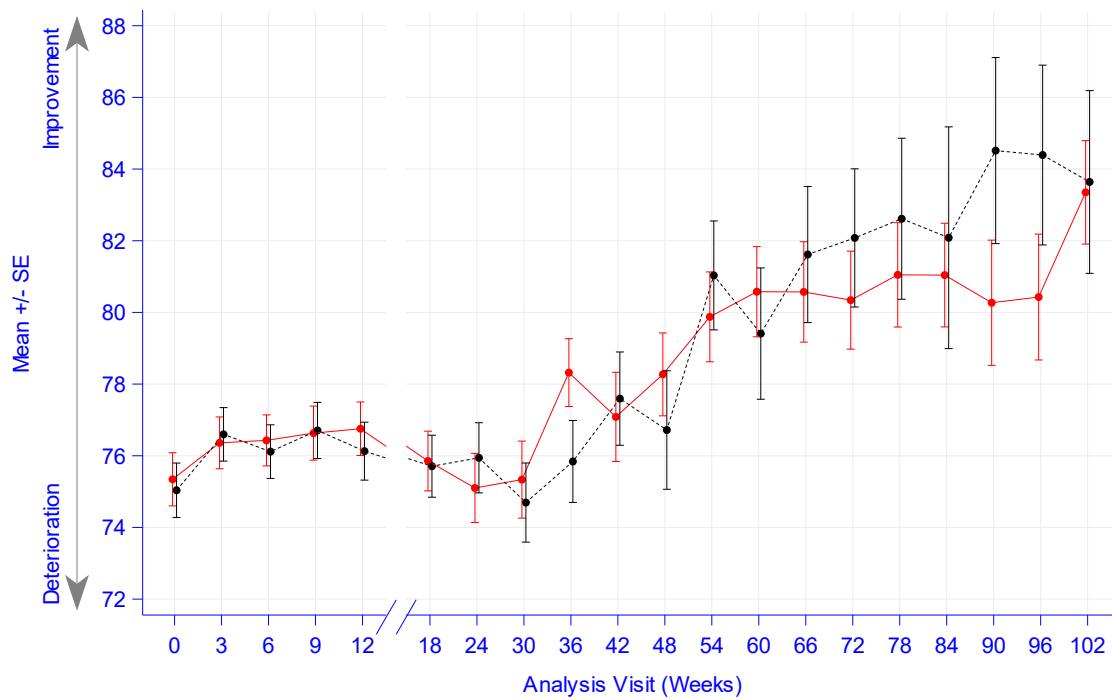
Anhang 4-G9.3: Auswertungen über den Studienverlauf der EQ-5D VAS**Auswertung über den Studienverlauf**EQ-5D VAS*EQ-5D VAS: Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-31: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 859)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	580	587
Mittelwert (SD)	75,3 (17,9)	75,0 (18,4)
Median (Q1; Q3)	80,0 (65,0; 90,0)	80,0 (65,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	530	536
Mittelwert (SD)	76,4 (16,6)	76,6 (17,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (69,0; 90,0)	80,0 (68,5; 90,0)
Min, Max	10,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	501	510
Mittelwert (SD)	76,4 (15,9)	76,1 (16,9)
Median (Q1; Q3)	80,0 (69,0; 90,0)	80,0 (68,0; 90,0)
Min, Max	11,0; 100,0	2,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	451	450
Mittelwert (SD)	76,6 (16,0)	76,7 (16,6)
Median (Q1; Q3)	80,0 (69,0; 90,0)	80,0 (69,0; 90,0)
Min, Max	16,0; 100,0	7,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	76,8 (16,1)	76,1 (17,5)
Median (Q1; Q3)	80,0 (69,0; 90,0)	80,0 (69,0; 90,0)
Min, Max	18,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	75,9 (16,3)	75,7 (17,0)
Median (Q1; Q3)	79,0 (68,0; 90,0)	80,0 (68,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	18,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	316
Mittelwert (SD)	75,1 (17,7)	75,9 (17,4)
Median (Q1; Q3)	80,0 (68,0; 90,0)	80,0 (69,0; 90,0)
Min, Max	10,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	287	252
Mittelwert (SD)	75,3 (18,2)	74,7 (17,5)
Median (Q1; Q3)	80,0 (68,0; 90,0)	79,0 (65,5; 90,0)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Min, Max	0,0; 100,0	23,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	78,3 (14,5)	75,8 (16,0)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (62,0; 90,0)
Min, Max	37,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	201	148
Mittelwert (SD)	77,1 (17,7)	77,6 (15,8)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)
Min, Max	0,0; 100,0	29,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	78,3 (15,4)	76,7 (17,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)
Min, Max	3,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	145	92
Mittelwert (SD)	79,9 (15,1)	81,0 (14,6)
Median (Q1; Q3)	81,0 (73,0; 91,0)	84,5 (70,0; 91,0)
Min, Max	29,0; 100,0	30,0; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	80,6 (14,6)	79,4 (14,9)
Median (Q1; Q3)	81,0 (73,0; 91,0)	82,0 (70,0; 90,0)
Min, Max	9,0; 100,0	39,0; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	80,6 (15,3)	81,6 (15,3)
Median (Q1; Q3)	82,0 (75,0; 90,0)	88,0 (79,0; 91,0)
Min, Max	10,0; 100,0	34,0; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	80,3 (14,6)	82,1 (13,8)
Median (Q1; Q3)	81,0 (73,0; 91,0)	84,0 (78,0; 92,0)
Min, Max	20,0; 100,0	40,0; 100,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	81,0 (14,8)	82,6 (14,9)
Median (Q1; Q3)	85,0 (75,5; 91,0)	87,0 (76,5; 91,5)
Min, Max	39,0; 100,0	29,0; 98,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	81,0 (14,2)	82,1 (18,6)
Median (Q1; Q3)	83,5 (75,0; 90,5)	87,0 (78,0; 92,5)
Min, Max	39,0; 100,0	0,0; 100,0

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 90		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	80,3 (16,5)	84,5 (14,9)
Median (Q1; Q3)	85,0 (75,0; 91,0)	90,0 (80,0; 94,0)
Min, Max	29,0; 100,0	31,0; 99,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	80,4 (16,1)	84,4 (12,0)
Median (Q1; Q3)	80,5 (74,5; 90,5)	86,0 (80,0; 94,0)
Min, Max	10,0; 100,0	50,0; 99,0
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	83,4 (12,9)	83,6 (12,7)
Median (Q1; Q3)	86,5 (77,5; 93,5)	86,0 (74,0; 95,0)
Min, Max	50,0; 100,0	50,0; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

580 530 501 451 463 382 335 287 234 201 177 145 135 119 114 104 96 89 84 80

..... Chemotherapy

587 536 510 450 466 387 316 252 195 148 110 92 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EQ-5D VAS Score

Abbildung 4G-77: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 859)

Anhang 4-G10: Auswertungen über den Studienverlauf für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 590)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-OES18 und der EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Anhang 4-G10.1: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30

Auswertung über den Studienverlauf

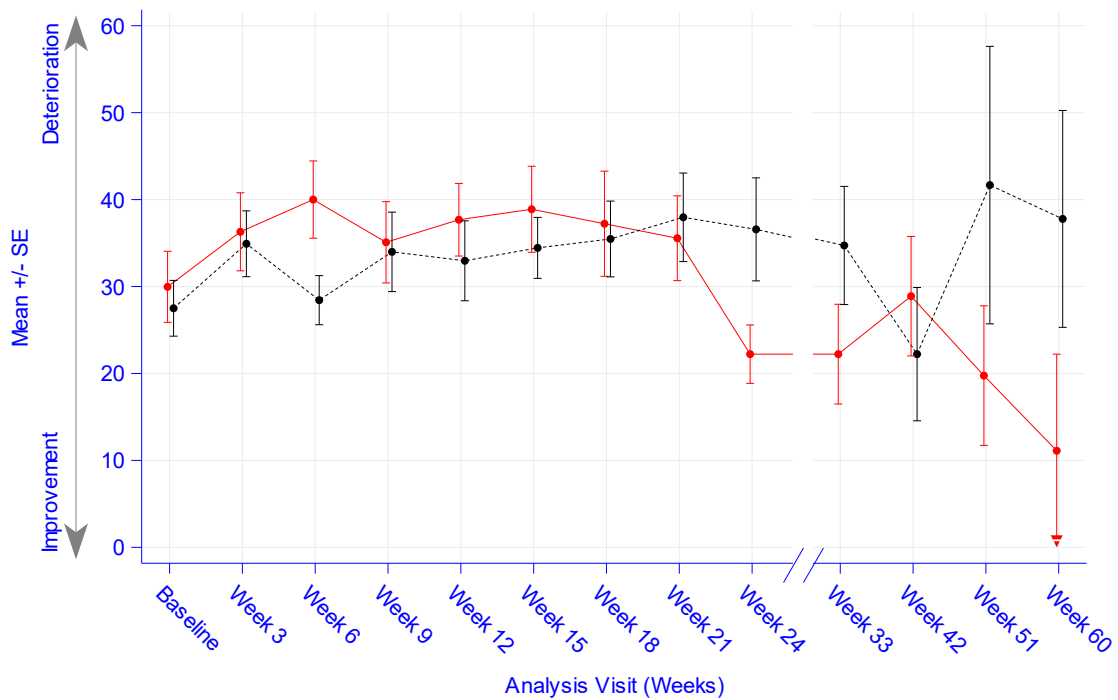
EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-32: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	30,0 (23,5)	27,5 (20,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	36,3 (24,6)	34,9 (22,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	40,0 (24,3)	28,4 (16,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 66,7)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	35,1 (20,4)	34,0 (26,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	37,7 (20,0)	33,0 (25,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	38,9 (23,2)	34,4 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 55,6)	33,3 (22,2; 44,4)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 77,8
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	37,2 (27,0)	35,5 (22,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 61,1)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	35,6 (21,8)	38,0 (24,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 50,0)	33,3 (16,7; 61,1)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 66,7
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	22,2 (14,3)	36,6 (29,0)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 61,1)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 88,9
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	22,2 (18,1)	34,7 (27,2)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	38,9 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	28,9 (21,7)	22,2 (20,3)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 44,4)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 55,6
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	19,8 (24,1)	41,7 (31,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	44,4 (22,2; 61,1)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 77,8
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	37,8 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (33,3; 44,4)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 77,8
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Fatigue

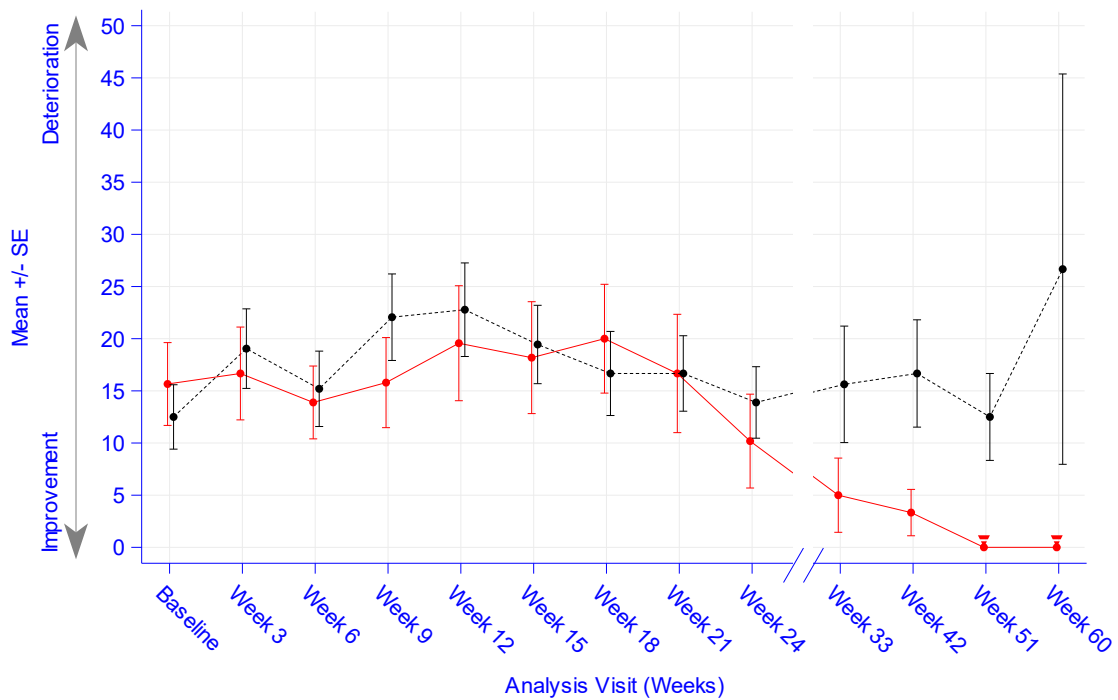
Abbildung 4G-78: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-33: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	15,7 (22,8)	12,5 (19,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	16,7 (24,4)	19,0 (22,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	13,9 (19,1)	15,2 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	15,8 (18,8)	22,1 (24,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	19,6 (26,4)	22,8 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 83,3
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	18,2 (25,1)	19,4 (20,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	20,0 (23,3)	16,7 (20,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	16,7 (25,4)	16,7 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	10,2 (19,1)	13,9 (16,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 50,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	5,0 (11,2)	15,6 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 83,3
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	3,3 (7,0)	16,7 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	12,5 (8,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (8,3; 16,7)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 16,7
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	26,7 (41,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

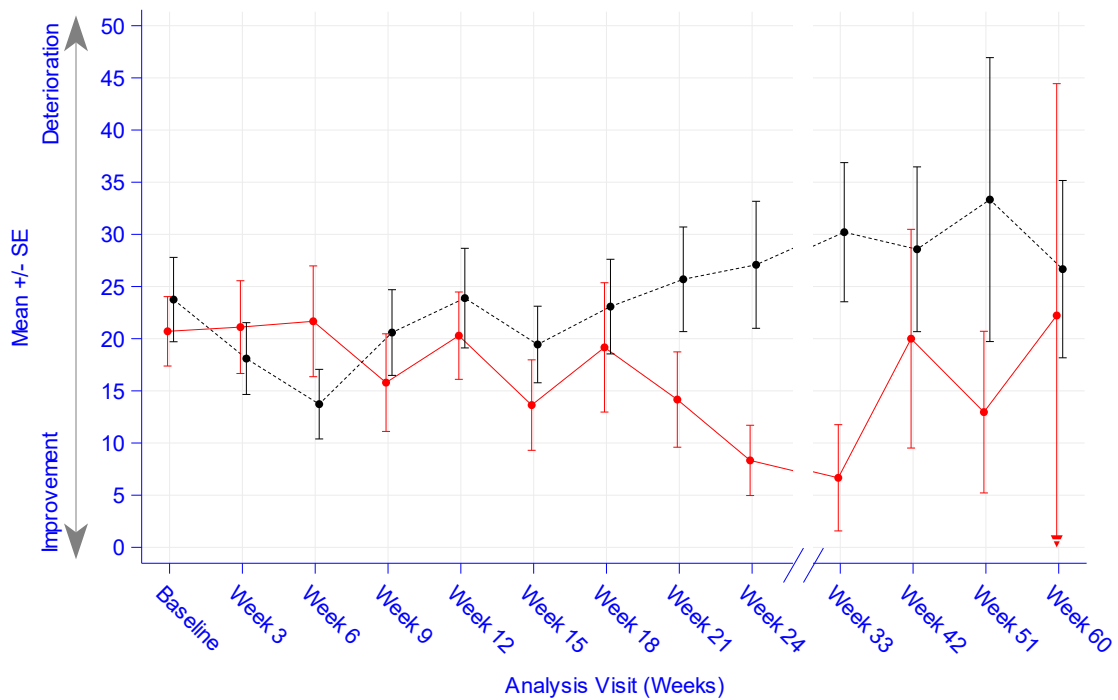
Abbildung 4G-79: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-34: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	20,7 (19,1)	23,8 (25,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	21,1 (24,3)	18,1 (20,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 50,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	21,7 (29,1)	13,7 (19,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	15,8 (20,4)	20,6 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 83,3
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	20,3 (20,1)	23,9 (26,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	13,6 (20,3)	19,4 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	19,2 (27,7)	23,1 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	14,2 (20,4)	25,7 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	25,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	8,3 (14,3)	27,1 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	6,7 (16,1)	30,2 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (8,3; 41,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 83,3
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	20,0 (33,1)	28,6 (20,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 50,0)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 66,7
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	13,0 (23,2)	33,3 (27,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	22,2 (38,5)	26,7 (19,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 66,7)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 50,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Pain

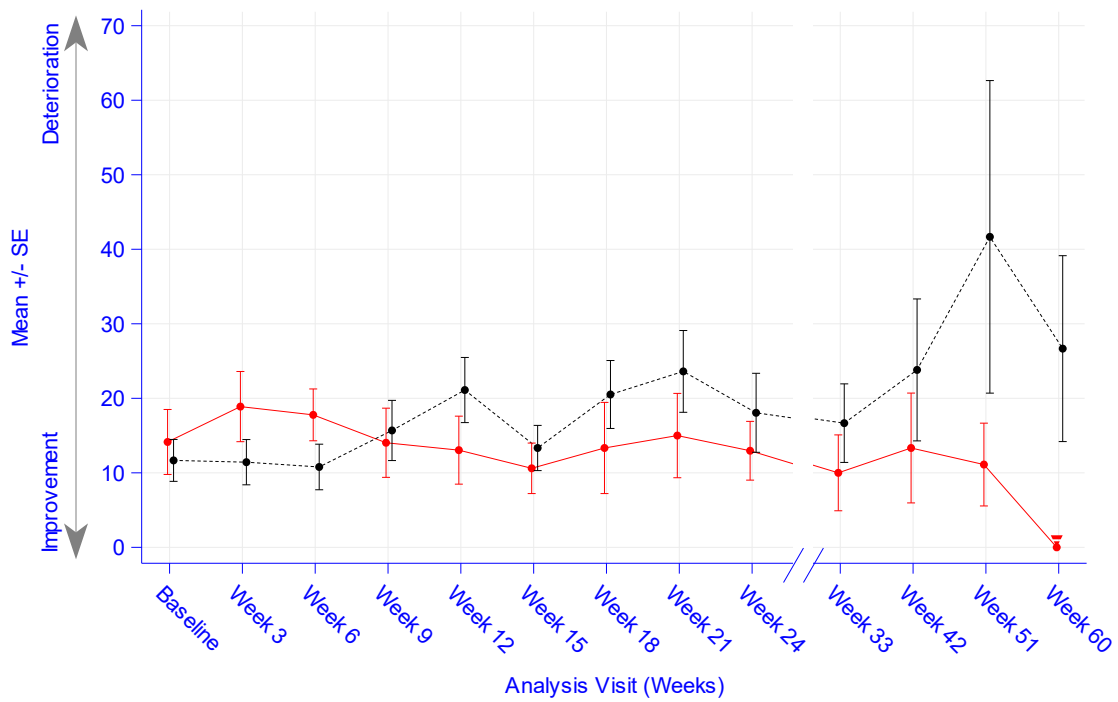
Abbildung 4G-80: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnö

Tabelle 4G-35: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	14,1 (25,0)	11,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	18,9 (25,8)	11,4 (18,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	17,8 (19,0)	10,8 (17,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	14,0 (20,2)	15,7 (23,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	13,0 (21,9)	21,1 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	10,6 (15,9)	13,3 (16,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	13,3 (27,4)	20,5 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	15,0 (25,3)	23,6 (26,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	13,0 (16,7)	18,1 (26,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	10,0 (16,1)	16,7 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	13,3 (23,3)	23,8 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	11,1 (16,7)	41,7 (41,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (16,7; 66,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	26,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

Abbildung 4G-81: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

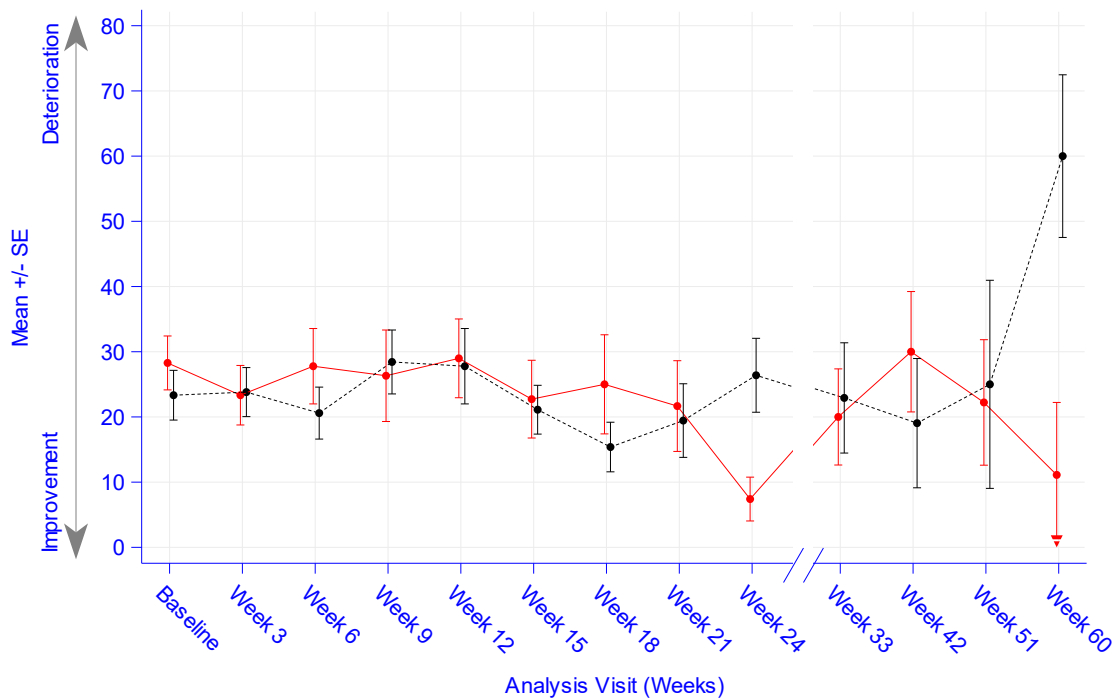
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-36: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	28,3 (23,7)	23,3 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	23,3 (25,0)	23,8 (22,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	27,8 (31,7)	20,6 (23,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	26,3 (30,6)	28,4 (28,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	29,0 (29,0)	27,8 (31,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	22,7 (28,0)	21,1 (20,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	25,0 (34,0)	15,4 (19,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	21,7 (31,1)	19,4 (27,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	7,4 (14,3)	26,4 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	20,0 (23,3)	22,9 (33,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	30,0 (29,2)	19,0 (26,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	22,2 (28,9)	25,0 (31,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	60,0 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 33,3	33,3; 100,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Insomnia

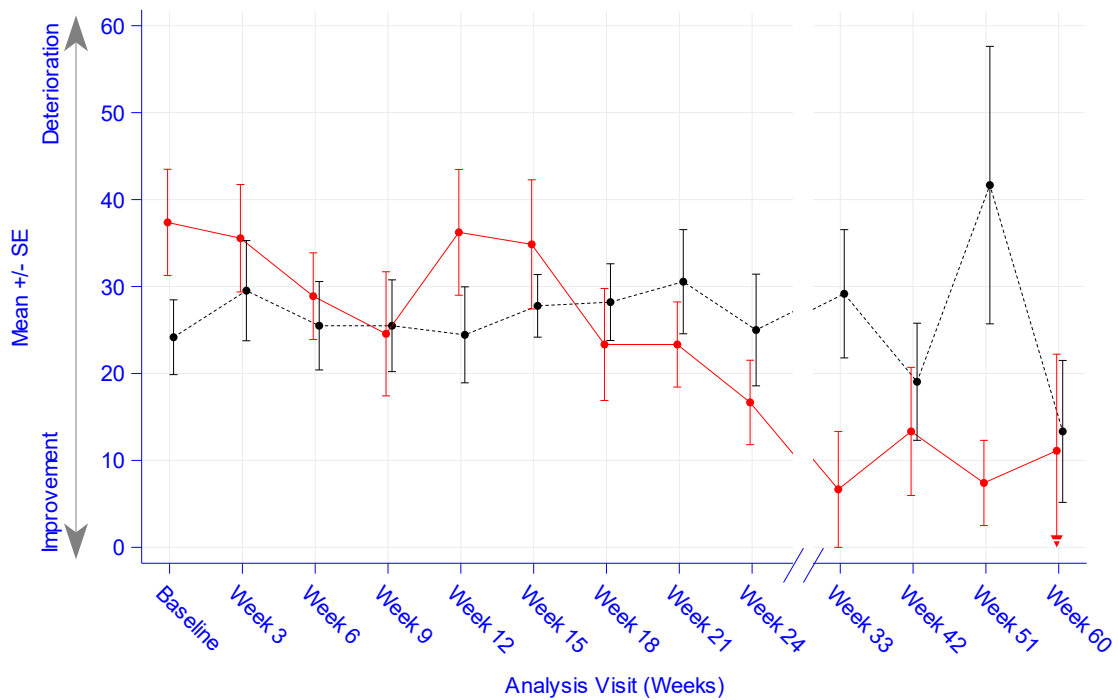
Abbildung 4G-82: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-37: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	37,4 (35,1)	24,2 (27,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	35,6 (33,8)	29,5 (34,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	28,9 (27,3)	25,5 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	24,6 (31,1)	25,5 (30,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	36,2 (34,7)	24,4 (30,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	34,8 (34,9)	27,8 (19,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	23,3 (28,8)	28,2 (22,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	23,3 (21,9)	30,6 (29,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	16,7 (20,6)	25,0 (31,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	6,7 (21,1)	29,2 (29,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	13,3 (23,3)	19,0 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	7,4 (14,7)	41,7 (31,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	50,0 (16,7; 66,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 4G-83: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

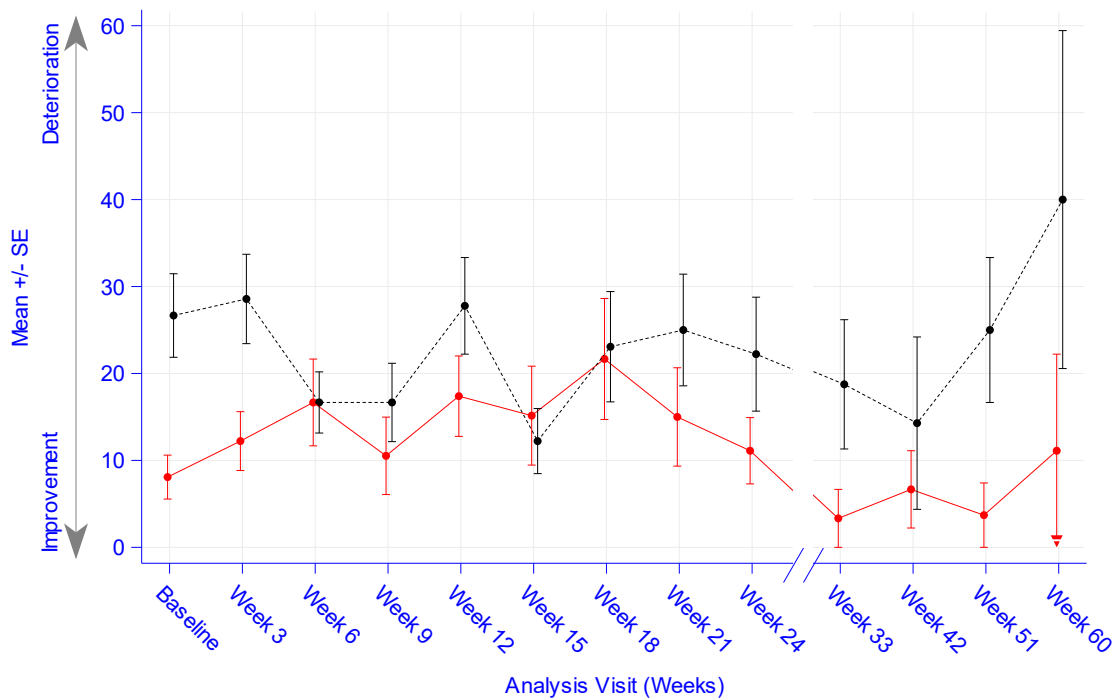
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-38: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	8,1 (14,5)	26,7 (30,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	12,2 (18,5)	28,6 (30,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	16,7 (27,3)	16,7 (20,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	10,5 (19,4)	16,7 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	17,4 (22,2)	27,8 (30,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	15,2 (26,7)	12,2 (20,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	21,7 (31,1)	23,1 (32,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	15,0 (25,3)	25,0 (31,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	11,1 (16,2)	22,2 (32,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	3,3 (10,5)	18,8 (29,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	6,7 (14,1)	14,3 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	3,7 (11,1)	25,0 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	11,1 (19,2)	40,0 (43,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Constipation

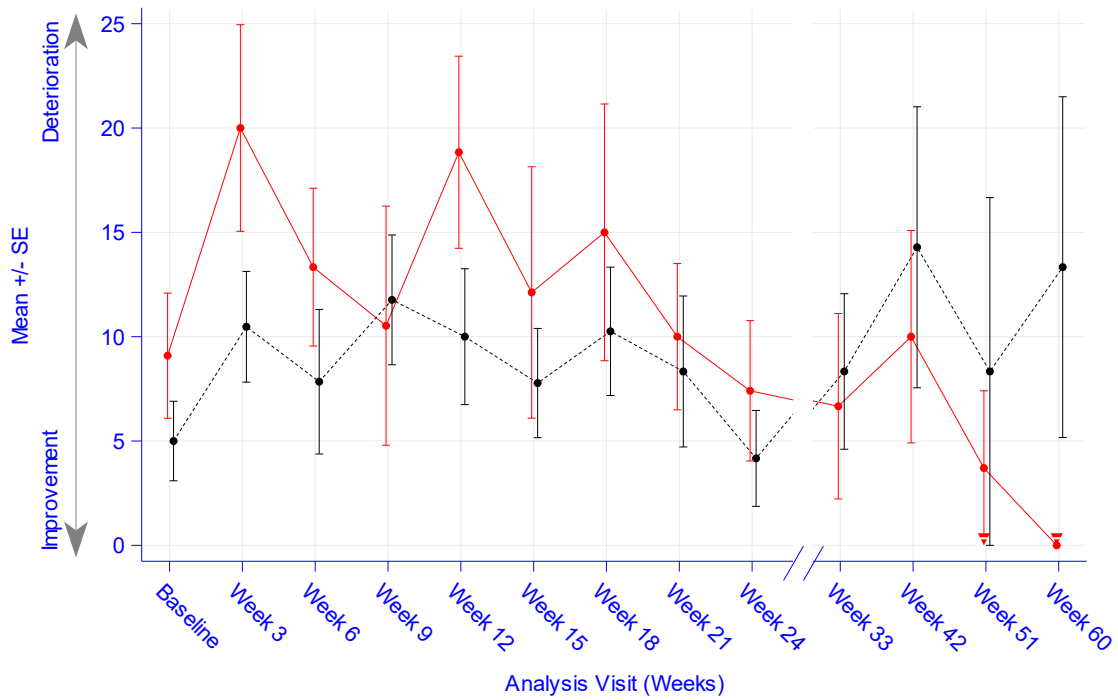
Abbildung 4G-84: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-39: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	9,1 (17,2)	5,0 (12,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	20,0 (27,1)	10,5 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	13,3 (20,7)	7,8 (20,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	10,5 (25,0)	11,8 (18,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	18,8 (22,1)	10,0 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	12,1 (28,3)	7,8 (14,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	15,0 (27,5)	10,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	10,0 (15,7)	8,3 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	7,4 (14,3)	4,2 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	6,7 (14,1)	8,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	10,0 (16,1)	14,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	3,7 (11,1)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

----- Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoea

Abbildung 4G-85: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

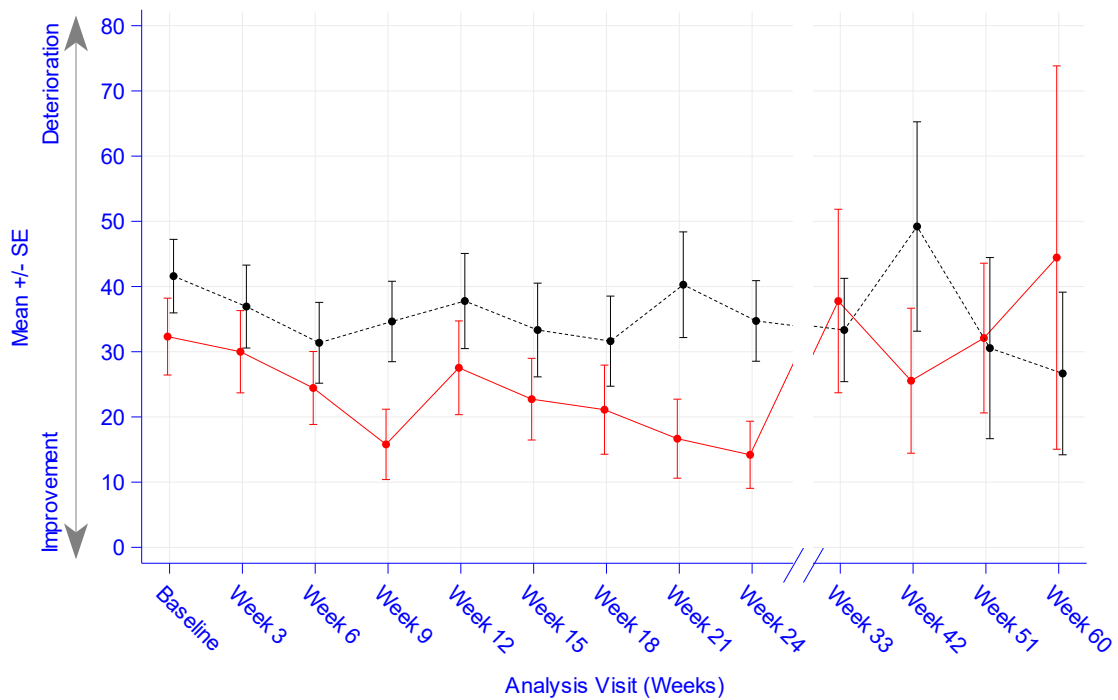
Anhang 4-G10.2: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-OES18**Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-OES18*EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie*

Tabelle 4G-40: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	32,3 (33,8)	41,6 (35,2)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 66,7)	44,4 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	30,0 (34,5)	36,9 (37,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 66,7)	22,2 (0,0; 77,8)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	24,4 (30,7)	31,4 (36,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	15,8 (23,5)	34,6 (36,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	22,2 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	27,5 (34,5)	37,8 (40,0)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 55,6)	27,8 (0,0; 77,8)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	22,7 (29,4)	33,3 (39,4)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	21,1 (30,6)	31,6 (35,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 44,4)	22,2 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 21		

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

EORTC QLQ-OES18 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	16,7 (27,1)	40,3 (39,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 27,8)	33,3 (0,0; 77,8)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	14,2 (21,8)	34,7 (30,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	37,8 (44,5)	33,3 (31,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 88,9)	22,2 (11,1; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	25,6 (35,2)	49,2 (42,5)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0,0; 44,4)	55,6 (11,1; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	32,1 (34,4)	30,6 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 44,4)	27,8 (11,1; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	44,4 (50,9)	26,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 100,0)	11,1 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Dysphagia

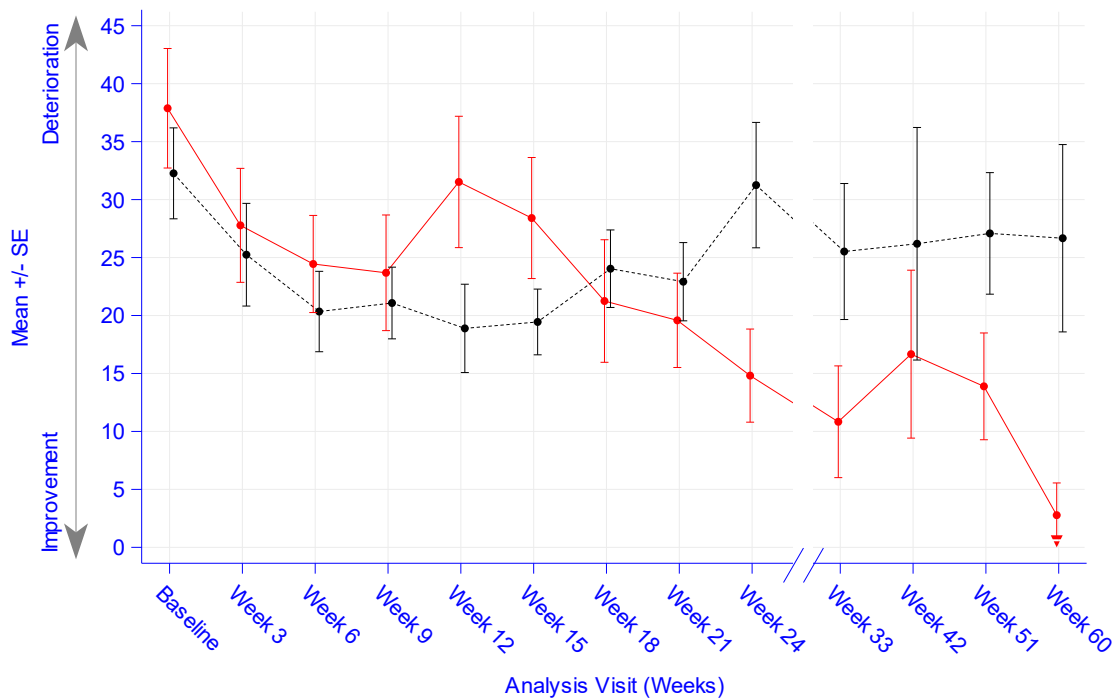
Abbildung 4G-86: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Essen

Tabelle 4G-41: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Essen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	37,9 (29,6)	32,3 (24,5)
Median (Q1; Q3)	25,0 (16,7; 58,3)	25,0 (16,7; 41,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	27,8 (26,9)	25,2 (25,8)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,3; 41,7)	16,7 (8,3; 41,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 91,7
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	24,4 (22,9)	20,3 (20,2)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,3; 41,7)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 75,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	23,7 (21,7)	21,1 (18,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 41,7)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	31,5 (27,2)	18,9 (20,9)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,3; 58,3)	8,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 58,3
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	28,4 (24,5)	19,4 (15,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 41,7)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 58,3
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	21,3 (23,6)	24,0 (17,1)
Median (Q1; Q3)	12,5 (0,0; 41,7)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	19,6 (18,2)	22,9 (16,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (4,2; 25,0)	20,8 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 58,3	0,0; 58,3

EORTC QLQ-OES18 Essen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	14,8 (17,0)	31,3 (26,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	25,0 (8,3; 45,8)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	10,8 (15,2)	25,5 (23,5)
Median (Q1; Q3)	4,2 (0,0; 16,7)	25,0 (8,3; 37,5)
Min, Max	0,0; 41,7	0,0; 83,3
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	16,7 (22,9)	26,2 (26,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 16,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 75,0	0,0; 75,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	13,9 (13,8)	27,1 (10,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	25,0 (20,8; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	16,7; 41,7
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	2,8 (4,8)	26,7 (18,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 8,3)	33,3 (16,7; 41,7)
Min, Max	0,0; 8,3	0,0; 41,7
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Eating

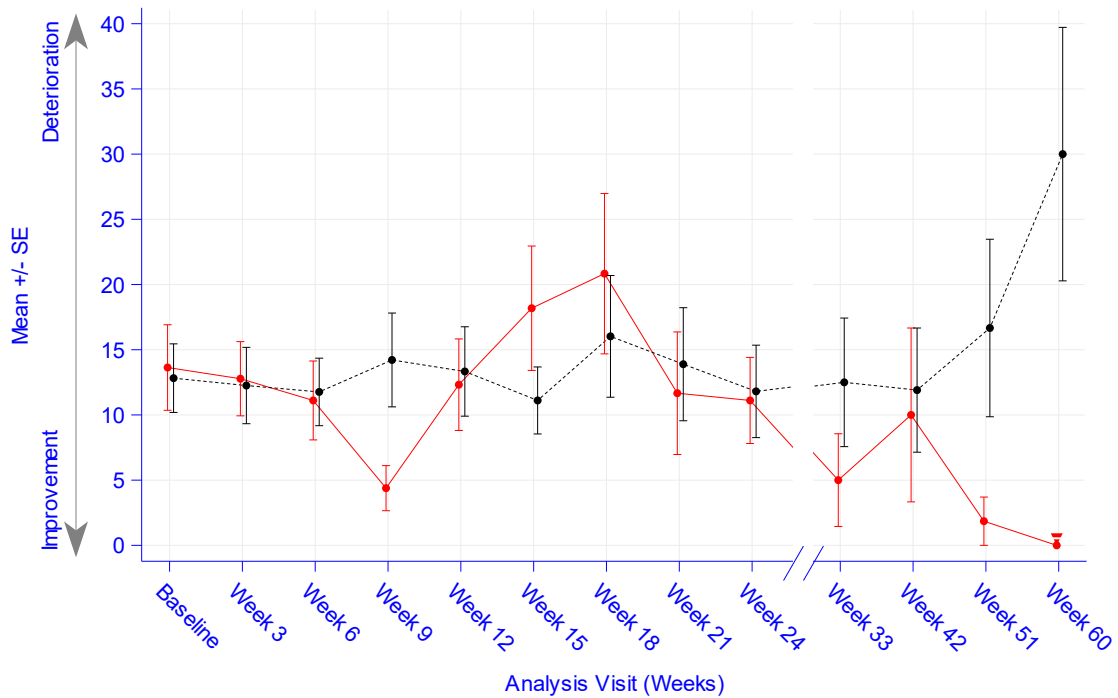
Abbildung 4G-87: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Reflux

Tabelle 4G-42: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Reflux	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	13,6 (18,8)	12,8 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 50,0
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	12,8 (15,6)	12,3 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	11,1 (16,6)	11,8 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	4,4 (7,5)	14,2 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	12,3 (16,8)	13,3 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	8,3 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 50,0	0,0; 83,3
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	18,2 (22,4)	11,1 (14,1)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 50,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	20,8 (27,5)	16,0 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 41,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	11,7 (21,0)	13,9 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3

EORTC QLQ-OES18 Reflux	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	11,1 (14,0)	11,8 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	5,0 (11,2)	12,5 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	10,0 (21,1)	11,9 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	1,9 (5,6)	16,7 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (8,3; 25,0)
Min, Max	0,0; 16,7	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	30,0 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (16,7; 50,0)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 50,0
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Reflux

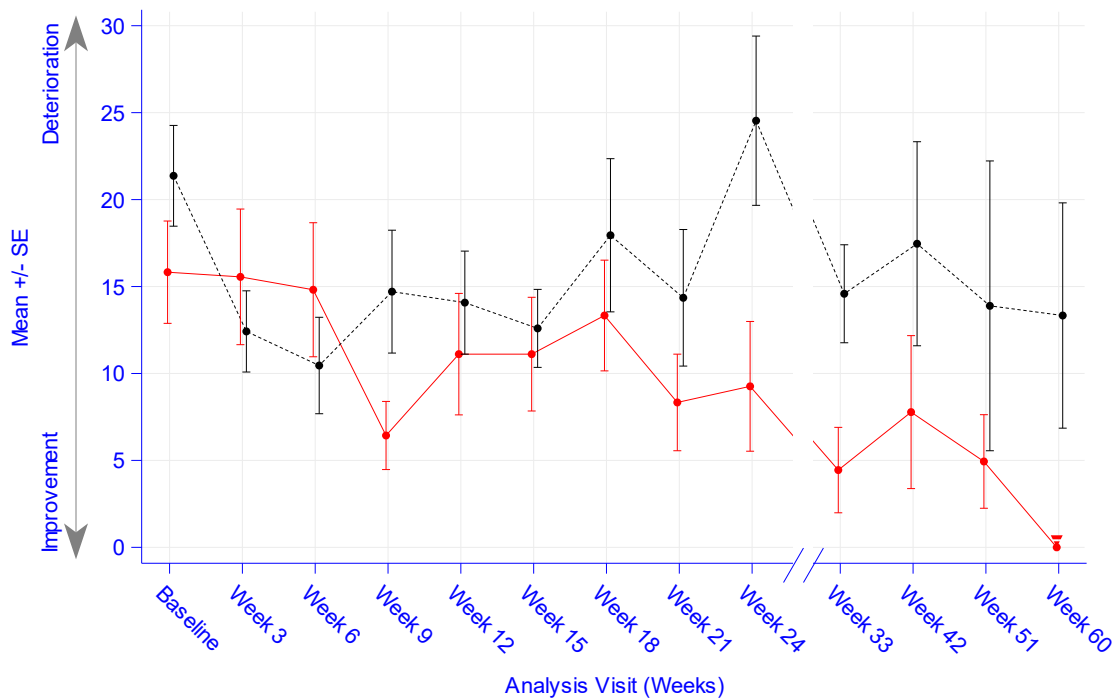
Abbildung 4G-88: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-43: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	15,8 (16,9)	21,4 (18,1)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	22,2 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 66,7
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	15,6 (21,4)	12,4 (13,6)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 55,6
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	14,8 (21,1)	10,5 (16,2)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	5,6 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	6,4 (8,5)	14,7 (20,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	11,1 (16,8)	14,1 (16,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 55,6
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	11,1 (15,3)	12,6 (12,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 33,3
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	13,3 (14,2)	17,9 (22,5)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	8,3 (12,4)	14,4 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 88,9

EORTC QLQ-OES18 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	9,3 (15,8)	24,5 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	22,2 (11,1; 22,2)
Min, Max	0,0; 44,4	0,0; 77,8
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	4,4 (7,8)	14,6 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (11,1; 22,2)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 44,4
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	7,8 (13,9)	17,5 (15,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	4,9 (8,1)	13,9 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 27,8)
Min, Max	0,0; 22,2	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	13,3 (14,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Pain

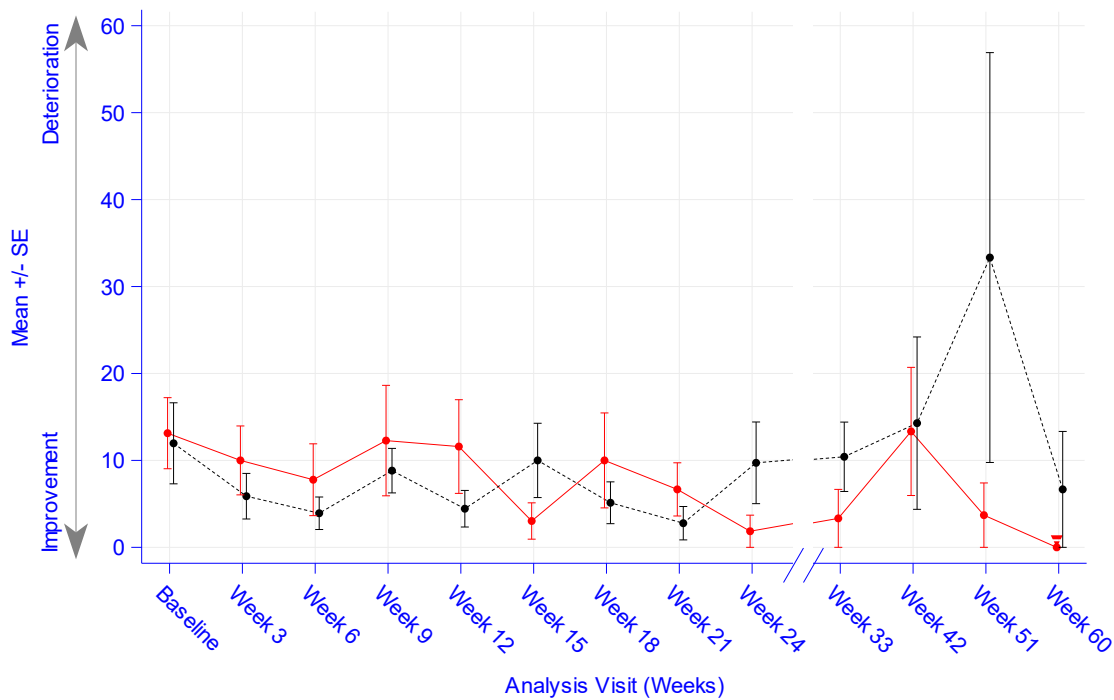
Abbildung 4G-89: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4G-44: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC Speichelschlucken QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	13,1 (23,5)	12,0 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	10,0 (21,7)	5,9 (15,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	7,8 (22,6)	3,9 (10,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	12,3 (27,7)	8,8 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	11,6 (25,8)	4,4 (11,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	3,0 (9,8)	10,0 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	10,0 (24,4)	5,1 (12,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	6,7 (13,7)	2,8 (9,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3

EORTC Speichelschlucken	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24			
N ^c		18	24
Mittelwert (SD)		1,9 (7,9)	9,7 (23,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 33			
N ^c		10	16
Mittelwert (SD)		3,3 (10,5)	10,4 (16,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 42			
N ^c		10	7
Mittelwert (SD)		13,3 (23,3)	14,3 (26,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 51			
N ^c		9	4
Mittelwert (SD)		3,7 (11,1)	33,3 (47,1)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 60			
N ^c		3	5
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	6,7 (14,9)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 0,0	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021			
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

----- Chemotherapy

39 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Trouble Swallowing Saliva

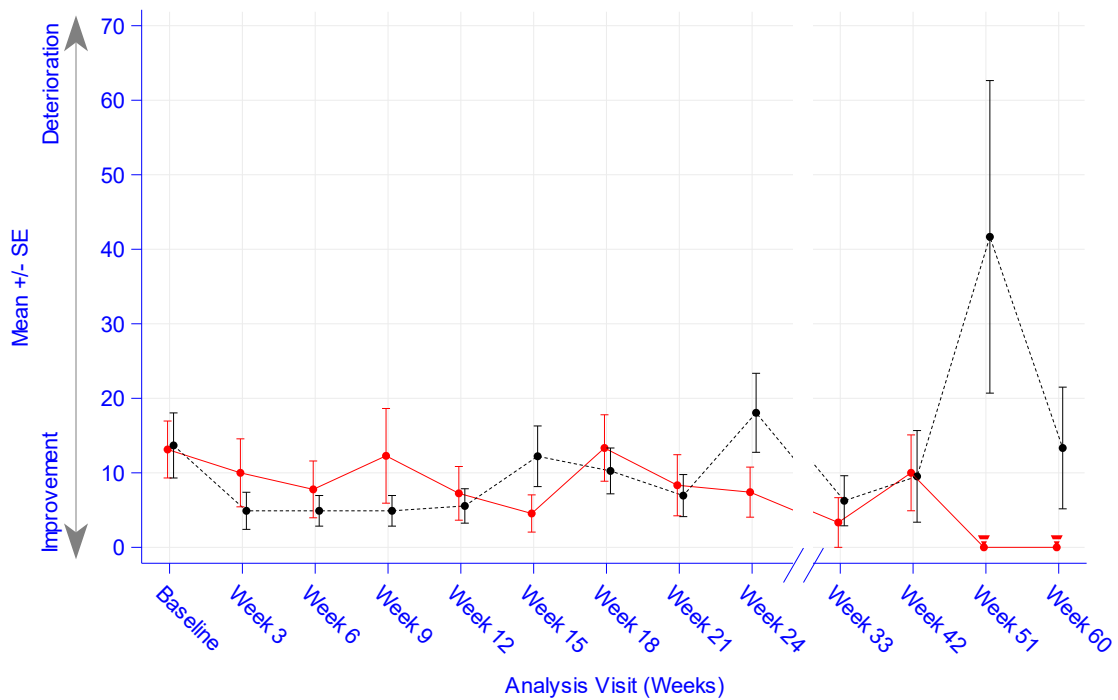
Abbildung 4G-90: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Speichelschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4G-45: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC Verschlucken	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline			
N ^c		33	39
Mittelwert (SD)		13,1 (22,0)	13,7 (27,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		10,0 (25,0)	4,9 (14,5)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 6			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		7,8 (20,9)	4,9 (12,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 9			
N ^c		19	34
Mittelwert (SD)		12,3 (27,7)	4,9 (12,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 12			
N ^c		23	30
Mittelwert (SD)		7,2 (17,3)	5,6 (12,6)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 15			
N ^c		22	30
Mittelwert (SD)		4,5 (11,7)	12,2 (22,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		20	26
Mittelwert (SD)		13,3 (19,9)	10,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 21			
N ^c		20	24
Mittelwert (SD)		8,3 (18,3)	6,9 (13,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 33,3

EORTC Verschlucken	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24			
N ^c		18	24
Mittelwert (SD)		7,4 (14,3)	18,1 (26,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 33			
N ^c		10	16
Mittelwert (SD)		3,3 (10,5)	6,3 (13,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 42			
N ^c		10	7
Mittelwert (SD)		10,0 (16,1)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 51			
N ^c		9	4
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	41,7 (41,9)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (16,7; 66,7)
Min, Max		0,0; 0,0	0,0; 100,0
Woche 60			
N ^c		3	5
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 0,0	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021			
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Choked when Swallowing

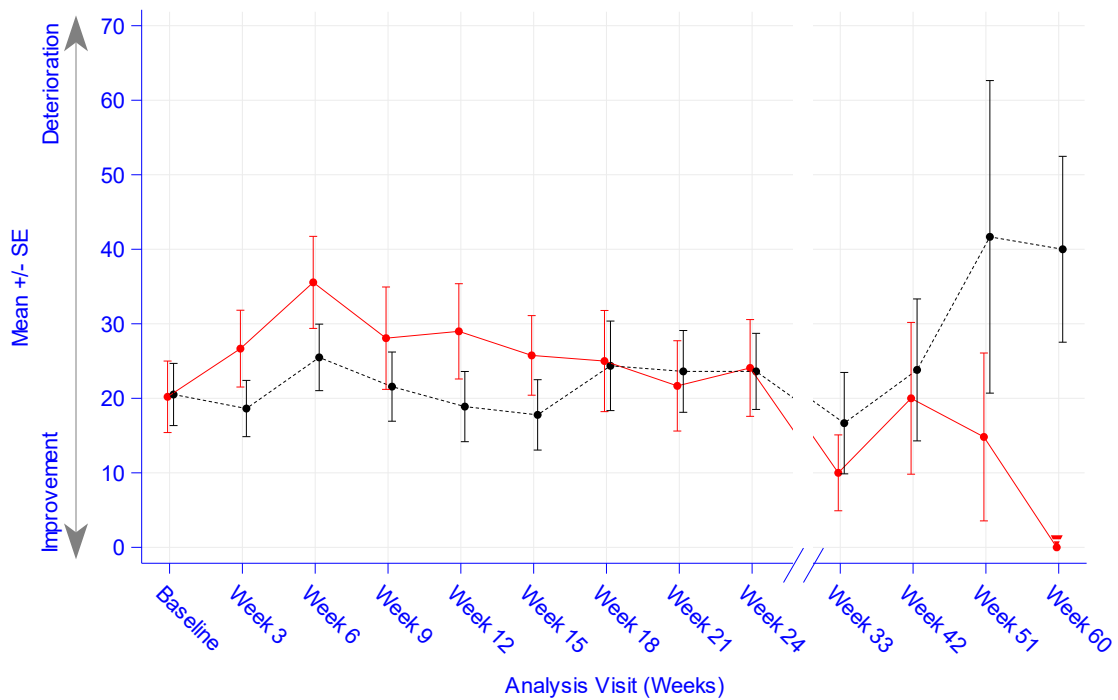
Abbildung 4G-91: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verschlucken zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4G-46: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 35	N ^b = 40
Baseline			
N ^c		33	39
Mittelwert (SD)		20,2 (27,6)	20,5 (26,1)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		26,7 (28,2)	18,6 (22,0)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 6			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		35,6 (33,8)	25,5 (26,0)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		19	34
Mittelwert (SD)		28,1 (29,9)	21,6 (27,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		23	30
Mittelwert (SD)		29,0 (30,7)	18,9 (25,8)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15			
N ^c		22	30
Mittelwert (SD)		25,8 (25,1)	17,8 (25,9)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		20	26
Mittelwert (SD)		25,0 (30,3)	24,4 (30,6)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21			
N ^c		20	24
Mittelwert (SD)		21,7 (27,1)	23,6 (26,9)
Median (Q1; Q3)		16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24			
N ^c		18	24
Mittelwert (SD)		24,1 (27,5)	23,6 (25,0)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 33			
N ^c		10	16
Mittelwert (SD)		10,0 (16,1)	16,7 (27,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 100,0
Woche 42			
N ^c		10	7
Mittelwert (SD)		20,0 (32,2)	23,8 (25,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 51			
N ^c		9	4
Mittelwert (SD)		14,8 (33,8)	41,7 (41,9)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (16,7; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 60			
N ^c		3	5
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	40,0 (27,9)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max		0,0; 0,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021			
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Dry Mouth

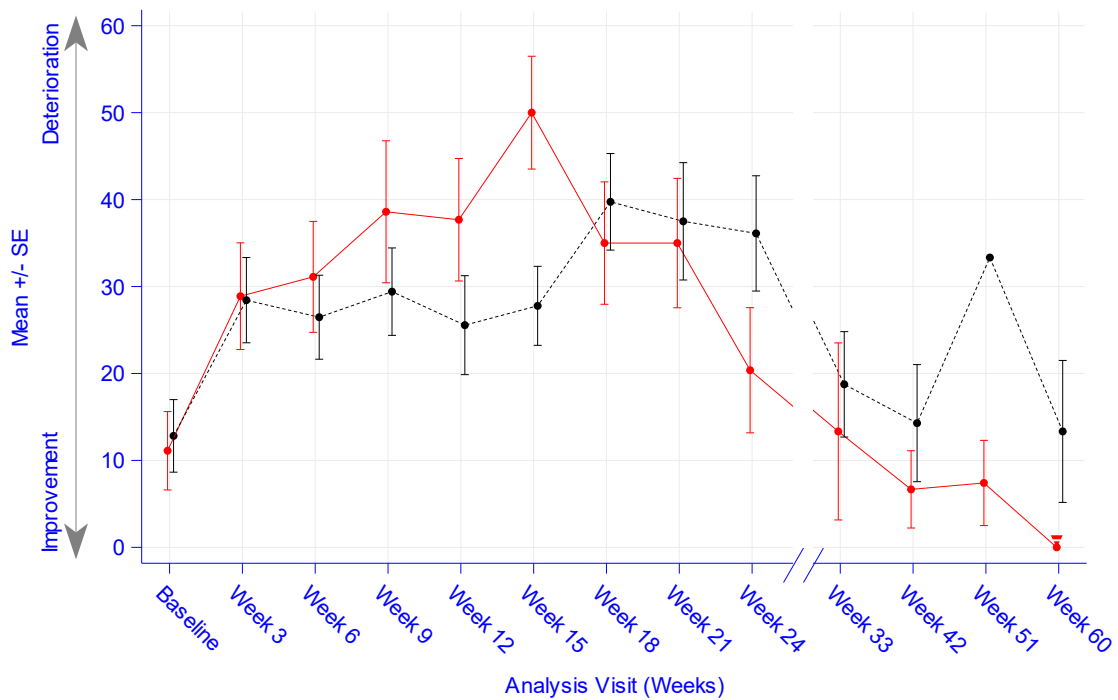
Abbildung 4G-92: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmackssinn

Tabelle 4G-47: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmackssinn des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC Geschmackssinn	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline			
N ^c		33	39
Mittelwert (SD)		11,1 (25,9)	12,8 (26,1)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		28,9 (33,6)	28,4 (28,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		31,1 (34,9)	26,5 (28,2)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		19	34
Mittelwert (SD)		38,6 (35,6)	29,4 (29,3)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		23	30
Mittelwert (SD)		37,7 (33,8)	25,6 (31,2)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15			
N ^c		22	30
Mittelwert (SD)		50,0 (30,4)	27,8 (24,9)
Median (Q1; Q3)		66,7 (33,3; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		20	26
Mittelwert (SD)		35,0 (31,5)	39,7 (28,3)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 50,0)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 21			
N ^c		20	24
Mittelwert (SD)		35,0 (33,3)	37,5 (33,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC Geschmackssinn	QLQ-OES18	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24			
N ^c		18	24
Mittelwert (SD)		20,4 (30,5)	36,1 (32,5)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 50,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 33			
N ^c		10	16
Mittelwert (SD)		13,3 (32,2)	18,8 (24,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 42			
N ^c		10	7
Mittelwert (SD)		6,7 (14,1)	14,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 51			
N ^c		9	4
Mittelwert (SD)		7,4 (14,7)	33,3 (0,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max		0,0; 33,3	33,3; 33,3
Woche 60			
N ^c		3	5
Mittelwert (SD)		0,0 (0,0)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 0,0	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021			
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Trouble with Taste

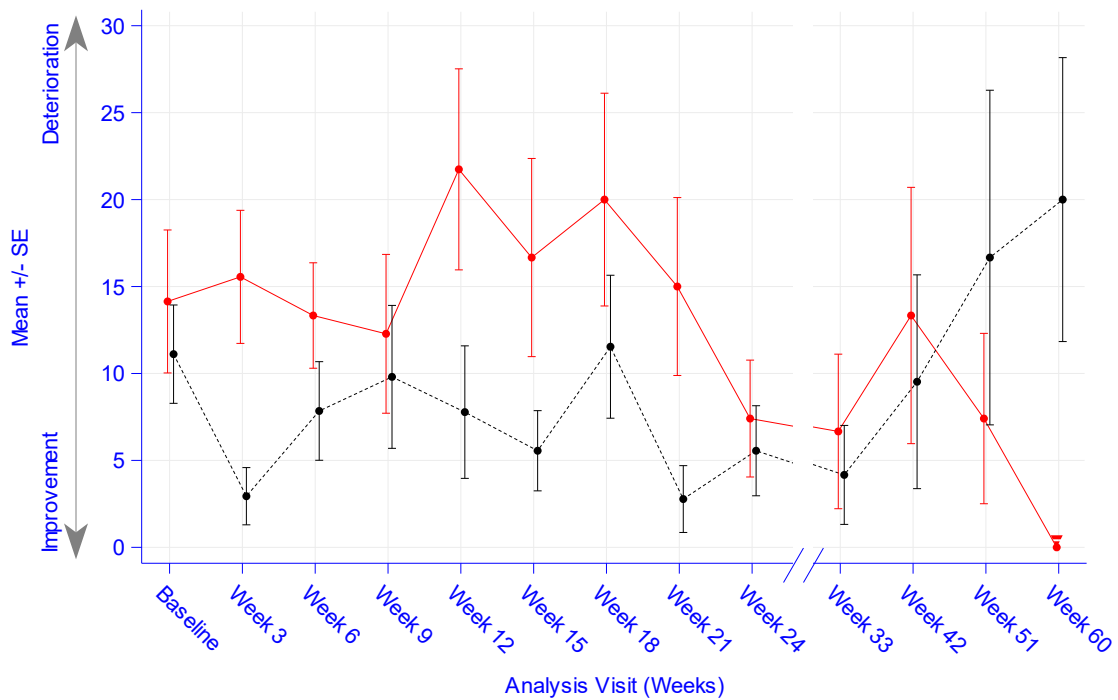
Abbildung 4G-93: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmackssinn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4G-48: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Husten	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	14,1 (23,6)	11,1 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	15,6 (21,0)	2,9 (9,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	13,3 (16,6)	7,8 (16,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	12,3 (19,9)	9,8 (24,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	21,7 (27,7)	7,8 (20,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	16,7 (26,7)	5,6 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	20,0 (27,4)	11,5 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	15,0 (22,9)	2,8 (9,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3

EORTC QLQ-OES18 Husten	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	7,4 (14,3)	5,6 (12,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	6,7 (14,1)	4,2 (11,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	13,3 (23,3)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	7,4 (14,7)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	20,0 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Trouble with Coughing

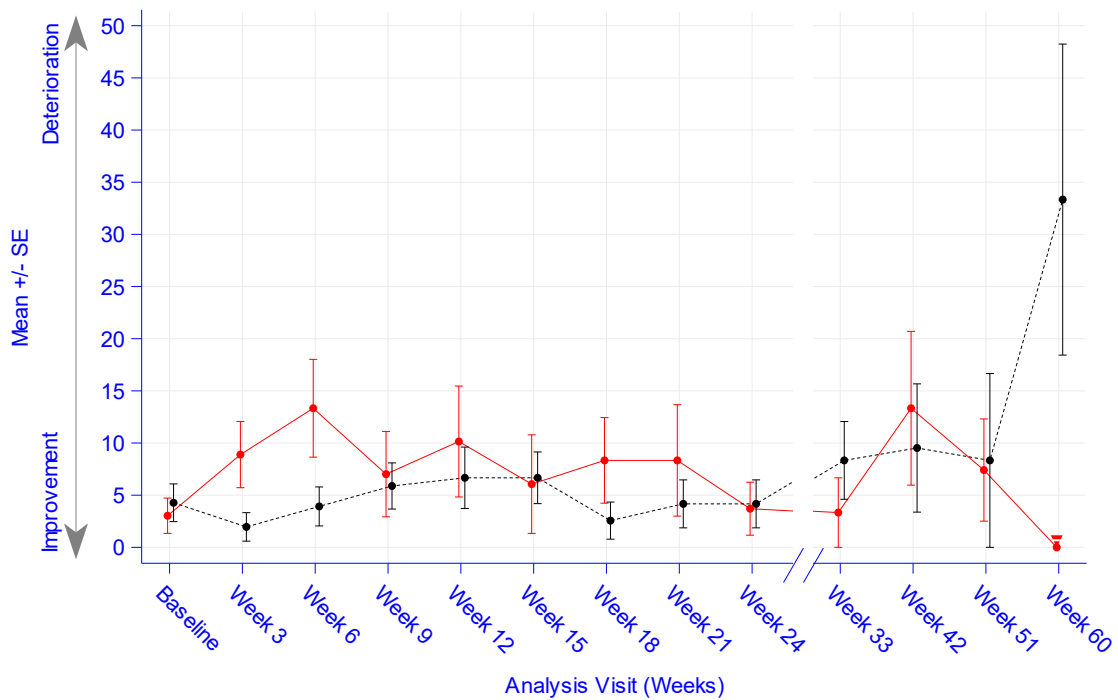
Abbildung 4G-94: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Husten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen

Tabelle 4G-49: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	39
Mittelwert (SD)	3,0 (9,7)	4,3 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 3		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	8,9 (17,4)	2,0 (8,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	13,3 (25,7)	3,9 (10,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	7,0 (17,8)	5,9 (12,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	10,1 (25,5)	6,7 (16,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	6,1 (22,1)	6,7 (13,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	8,3 (18,3)	2,6 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	8,3 (23,9)	4,2 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3

EORTC QLQ-OES18 Sprechen	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	3,7 (10,8)	4,2 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	3,3 (10,5)	8,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	13,3 (23,3)	9,5 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	7,4 (14,7)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	0,0 (0,0)	33,3 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 0,0	0,0; 66,7
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

- - - Chemotherapy

39 34 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-OES18 Trouble Talking

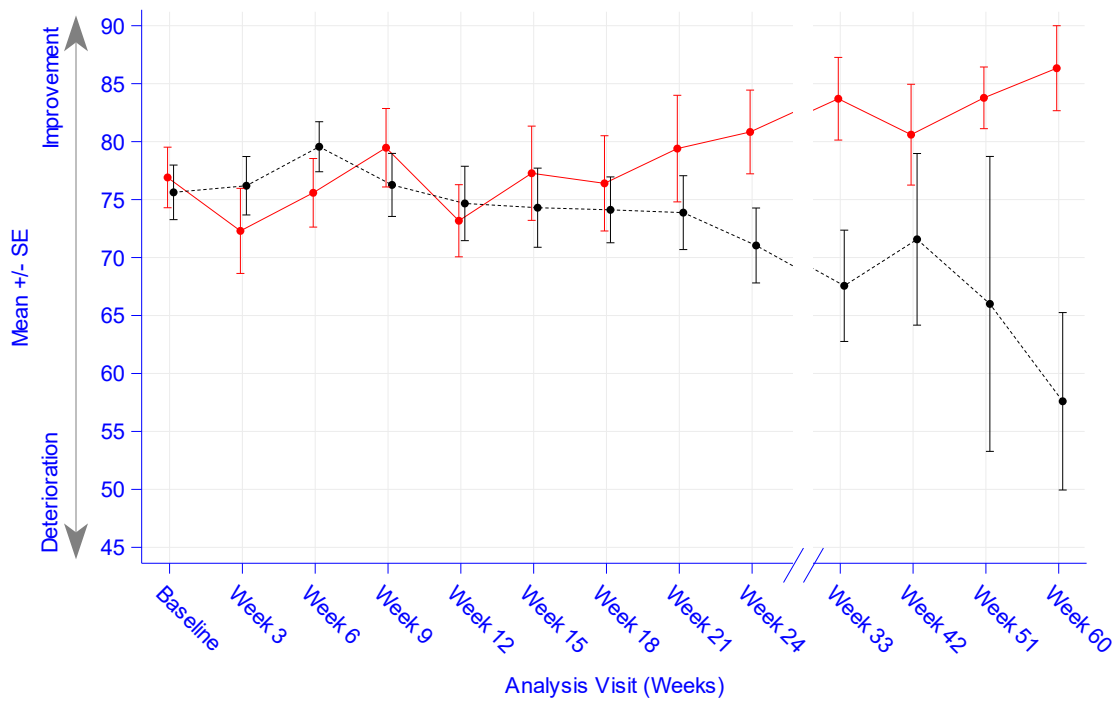
Abbildung 4G-95: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Sprechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-OES18 (KEYNOTE 590)

Anhang 4-G10.3: Auswertungen über den Studienverlauf der EQ-5D VAS**Auswertung über den Studienverlauf**EQ-5D VAS*EQ-5D VAS: Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-50: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 590)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	76,9 (15,0)	75,6 (14,9)
Median (Q1; Q3)	80,0 (75,0; 85,0)	78,5 (70,0; 88,0)
Min, Max	20,0; 100,0	50,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	36
Mittelwert (SD)	72,3 (20,1)	76,2 (15,1)
Median (Q1; Q3)	79,0 (60,0; 86,0)	80,0 (63,5; 89,5)
Min, Max	22,0; 100,0	49,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	29	34
Mittelwert (SD)	75,6 (15,9)	79,6 (12,6)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 89,0)
Min, Max	42,0; 100,0	40,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	79,5 (14,8)	76,3 (15,9)
Median (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 87,0)
Min, Max	38,0; 100,0	39,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	73,2 (14,9)	74,7 (17,6)
Median (Q1; Q3)	73,0 (60,0; 85,0)	76,5 (60,0; 90,0)
Min, Max	44,0; 97,0	35,0; 99,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	77,3 (19,1)	74,3 (18,7)
Median (Q1; Q3)	83,0 (60,0; 90,0)	77,0 (60,0; 91,0)
Min, Max	39,0; 100,0	19,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	76,4 (18,4)	74,1 (14,5)
Median (Q1; Q3)	79,5 (65,5; 91,5)	75,0 (70,0; 85,0)
Min, Max	34,0; 100,0	45,0; 95,0
Woche 21		
N ^c	20	24

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Mittelwert (SD)	79,4 (20,6)	73,9 (15,6)
Median (Q1; Q3)	87,5 (73,0; 90,5)	73,0 (65,0; 88,0)
Min, Max	30,0; 99,0	40,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	80,8 (15,3)	71,0 (15,8)
Median (Q1; Q3)	83,5 (69,0; 92,0)	70,0 (60,0; 81,0)
Min, Max	45,0; 99,0	40,0; 95,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	83,7 (11,3)	67,6 (19,2)
Median (Q1; Q3)	86,0 (80,0; 89,0)	70,5 (50,0; 83,0)
Min, Max	58,0; 98,0	30,0; 93,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	80,6 (13,8)	71,6 (19,6)
Median (Q1; Q3)	82,5 (71,0; 93,0)	78,0 (50,0; 92,0)
Min, Max	56,0; 98,0	50,0; 95,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	83,8 (8,0)	66,0 (25,4)
Median (Q1; Q3)	87,0 (79,0; 88,0)	64,5 (45,0; 87,0)
Min, Max	71,0; 96,0	40,0; 95,0
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	86,3 (6,4)	57,6 (17,1)
Median (Q1; Q3)	90,0 (79,0; 90,0)	60,0 (40,0; 72,0)
Min, Max	79,0; 90,0	40,0; 76,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 29 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

----- Chemotherapy

40 36 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EQ-5D VAS Score

Abbildung 4G-96: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 590)

Anhang 4-G11: Auswertungen über den Studienverlauf für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand von EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D VAS (KEYNOTE 062)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-STO22 und der EQ-5D VAS dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Anhang 4-G11.1: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30

Auswertung über den Studienverlauf

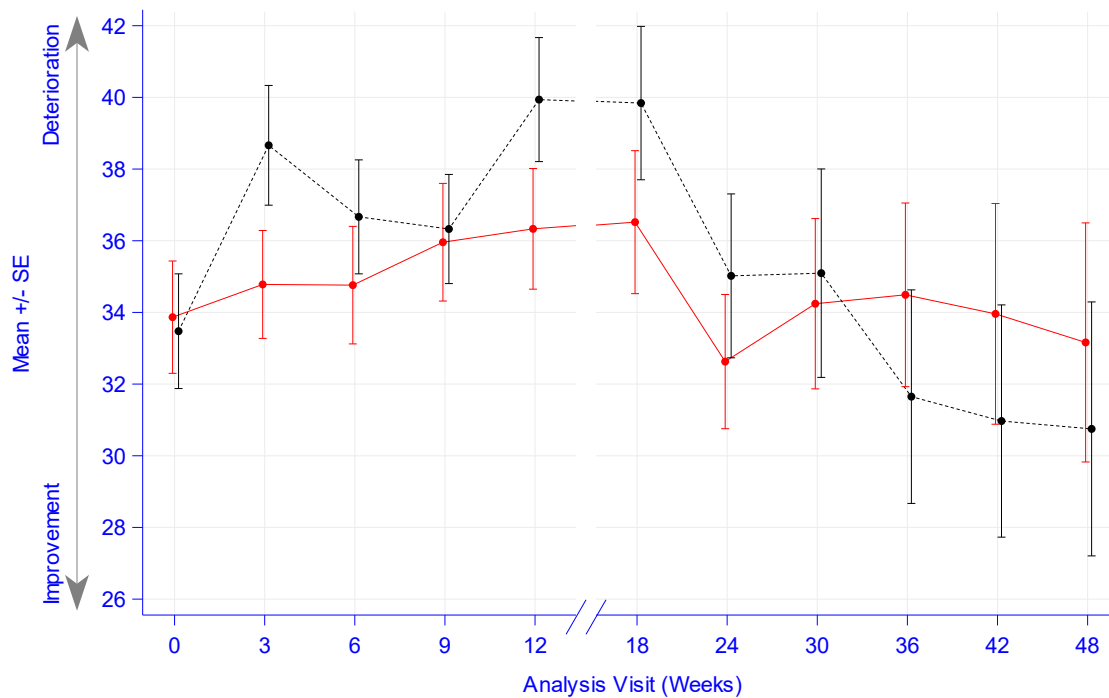
EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-51: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	33,9 (23,7)	33,5 (24,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	34,8 (22,1)	38,7 (24,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	34,8 (21,9)	36,7 (21,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	36,0 (22,1)	36,3 (19,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	36,3 (23,1)	39,9 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (27,8; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	36,5 (24,4)	39,8 (25,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	32,6 (21,0)	35,0 (24,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	34,2 (24,9)	35,1 (26,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	34,5 (25,1)	31,6 (24,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	34,0 (25,9)	31,0 (22,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	33,2 (26,9)	30,7 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Fatigue

Abbildung 4G-97: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

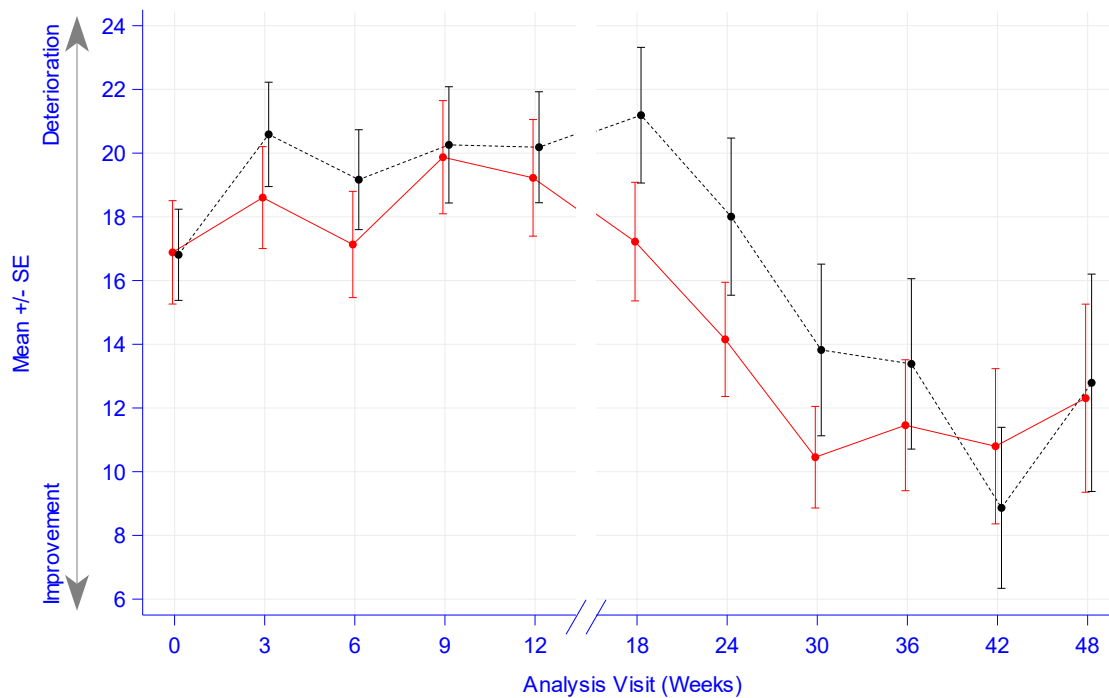
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-52: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	16,9 (24,6)	16,8 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	18,6 (23,5)	20,6 (24,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	17,1 (22,3)	19,2 (21,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	19,9 (24,0)	20,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	19,2 (25,2)	20,2 (23,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	17,2 (22,8)	21,2 (25,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 16,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	14,2 (20,1)	18,0 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	10,5 (16,7)	13,8 (24,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	11,5 (20,1)	13,4 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	10,8 (20,5)	8,9 (17,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	12,3 (23,8)	12,8 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

—	Pembrolizumab + Chemotherapy											
	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65	
- - - - -	Chemotherapy											
	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43	

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting

Abbildung 4G-98: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

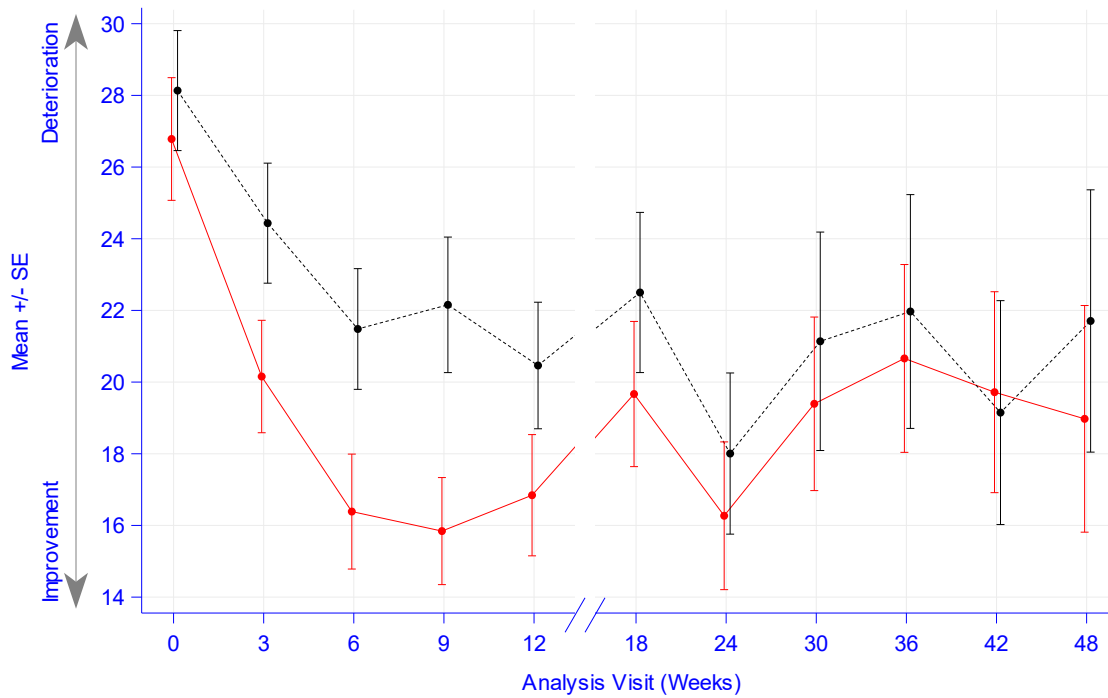
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-53: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	26,8 (25,9)	28,1 (25,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	20,2 (23,0)	24,4 (24,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	16,4 (21,5)	21,5 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	15,8 (20,1)	22,2 (24,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	16,8 (23,3)	20,5 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	19,7 (24,8)	22,5 (26,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	16,3 (23,1)	18,0 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	19,4 (25,4)	21,1 (27,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	8,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	20,7 (25,7)	22,0 (26,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	19,7 (23,6)	19,1 (21,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	19,0 (25,5)	21,7 (24,0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Week	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Pain

Abbildung 4G-99: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

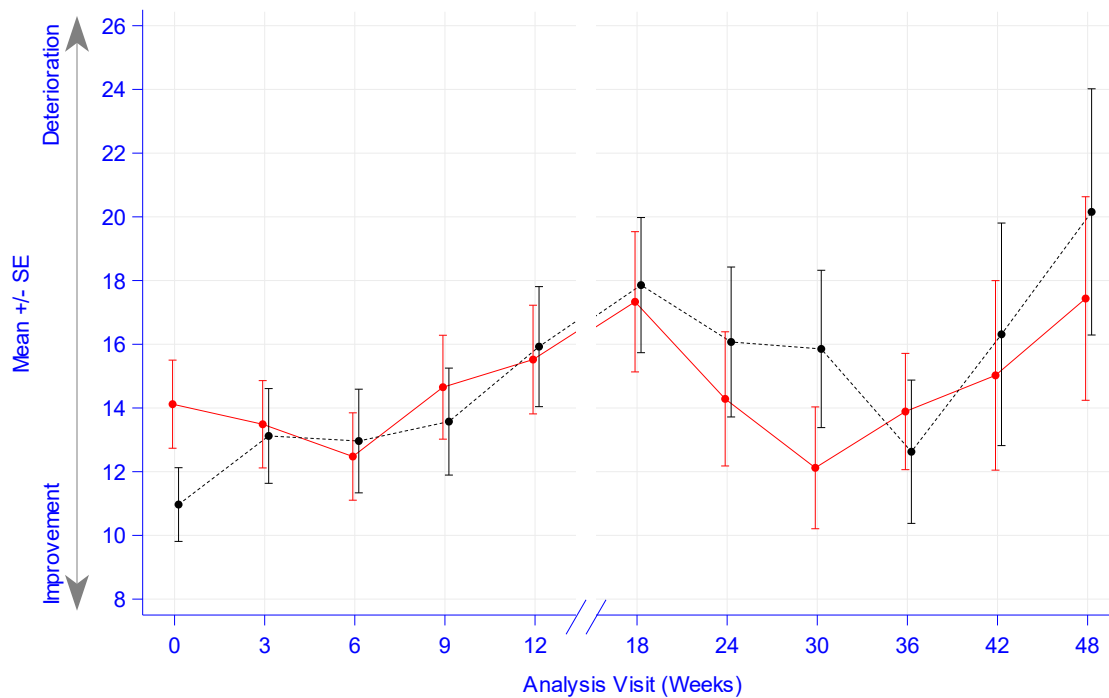
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnö

Tabelle 4G-54: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dyspnö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	14,1 (20,9)	11,0 (17,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	13,5 (20,1)	13,1 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	12,5 (18,3)	13,0 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	14,7 (22,0)	13,6 (21,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	15,5 (23,4)	15,9 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	17,3 (27,0)	17,9 (25,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	14,3 (23,6)	16,1 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	12,1 (20,1)	15,9 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7

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

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	13,9 (17,9)	12,6 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	15,0 (25,1)	16,3 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	17,4 (25,8)	20,2 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

—	Pembrolizumab + Chemotherapy										
	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - - -	Chemotherapy										
	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoea

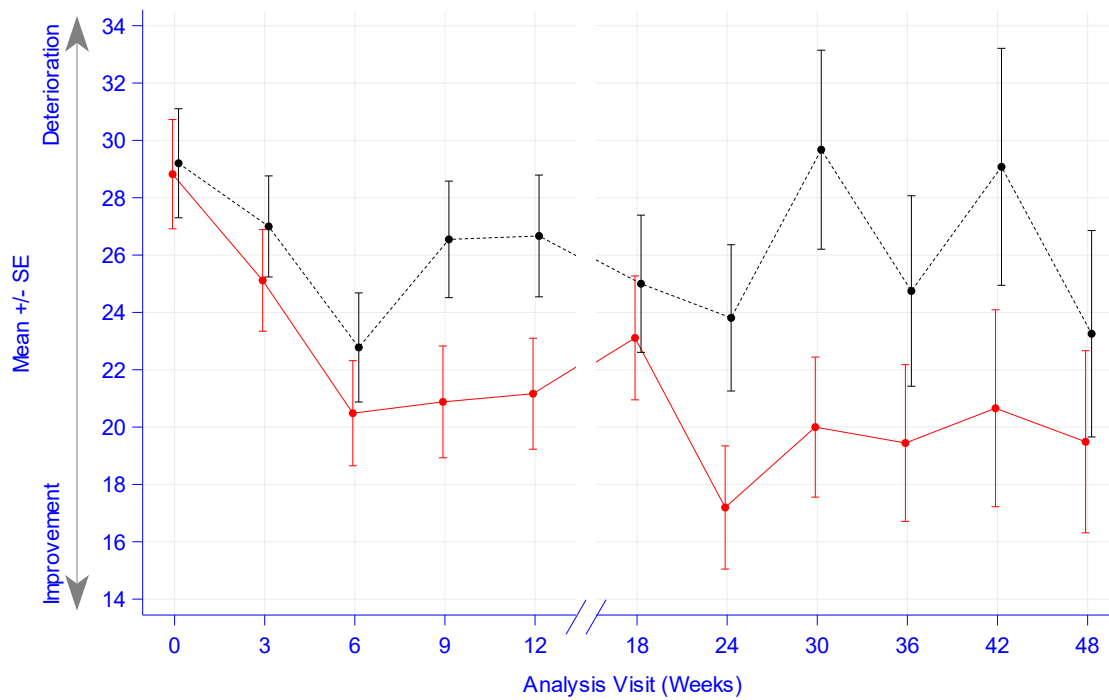
Abbildung 4G-100: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dyspnö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-55: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	28,8 (28,9)	29,2 (29,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	25,1 (26,0)	27,0 (26,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	20,5 (24,5)	22,8 (25,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	20,9 (26,3)	26,5 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	21,2 (26,6)	26,7 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	23,1 (26,5)	25,0 (28,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	17,2 (24,1)	23,8 (27,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	20,0 (25,6)	29,7 (31,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	19,4 (26,8)	24,7 (27,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	20,7 (28,9)	29,1 (28,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	19,5 (25,6)	23,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Insomnia

Abbildung 4G-101: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

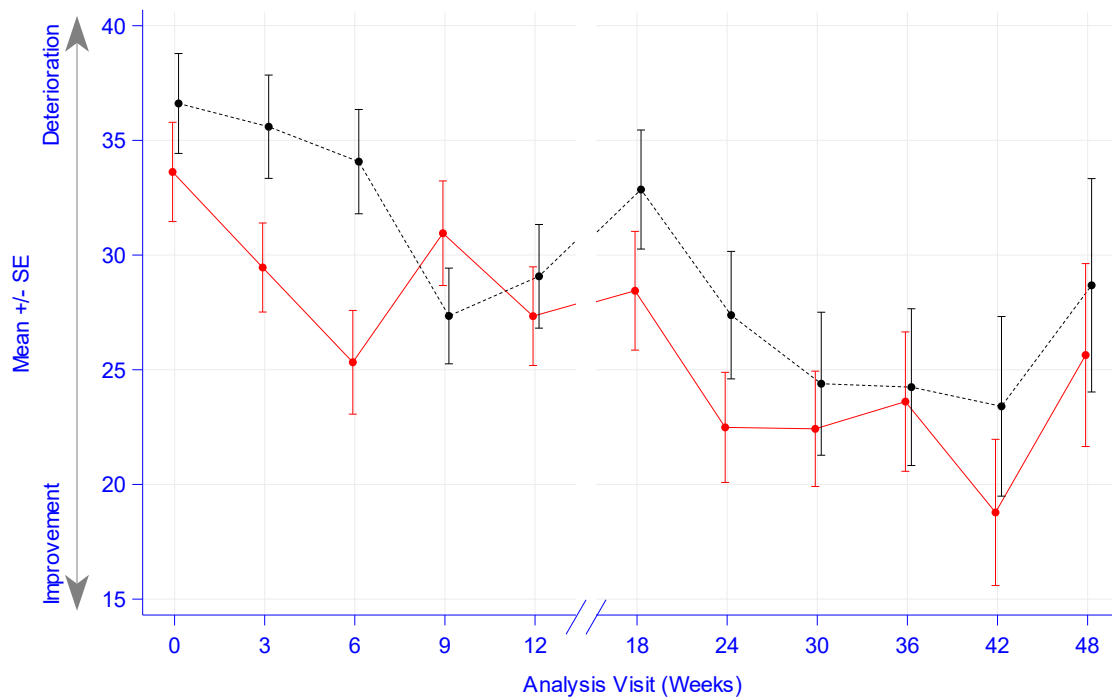
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-56: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	33,6 (32,7)	36,6 (33,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	29,5 (28,5)	35,6 (33,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	25,3 (30,3)	34,1 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	31,0 (30,8)	27,3 (27,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	27,3 (29,6)	29,1 (30,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	28,4 (31,7)	32,9 (30,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	22,5 (26,9)	27,4 (29,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	22,4 (26,4)	24,4 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	23,6 (29,8)	24,2 (27,8)

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

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	18,8 (26,9)	23,4 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	25,6 (32,2)	28,7 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss

Abbildung 4G-102: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

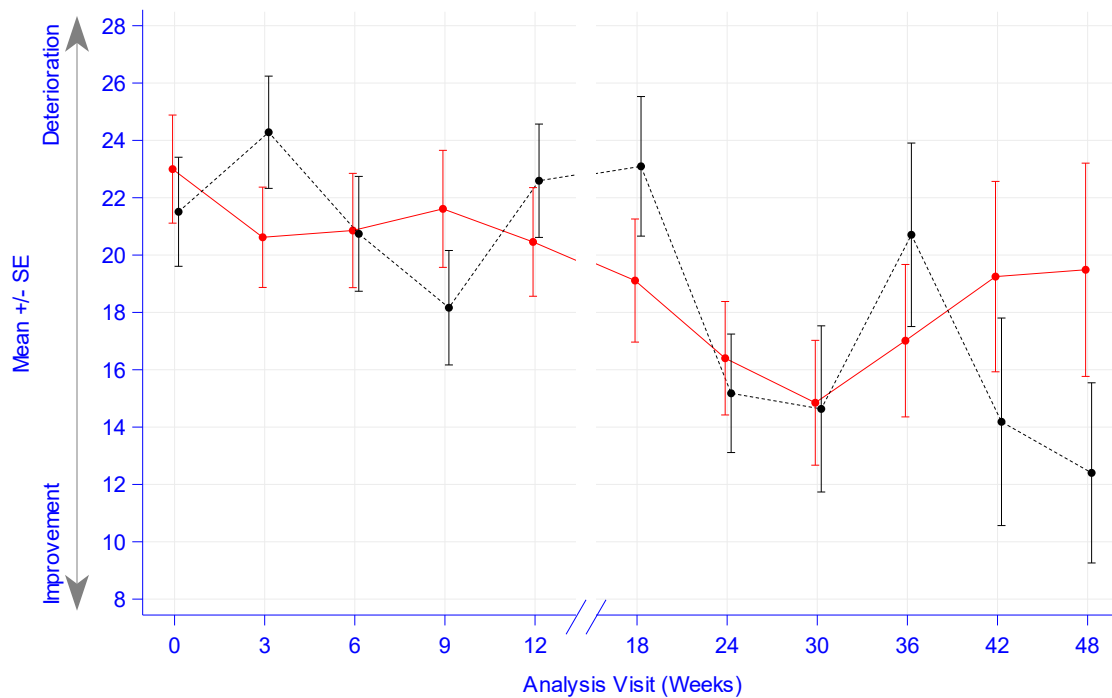
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-57: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	23,0 (28,5)	21,5 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	20,6 (25,7)	24,3 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	20,9 (26,7)	20,7 (26,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	21,6 (27,5)	18,2 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	20,5 (26,0)	22,6 (26,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	19,1 (26,3)	23,1 (28,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	16,4 (22,2)	15,2 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	14,8 (22,8)	14,6 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	17,0 (26,0)	20,7 (26,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	19,2 (28,0)	14,2 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	19,5 (30,0)	12,4 (20,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Constipation

Abbildung 4G-103: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

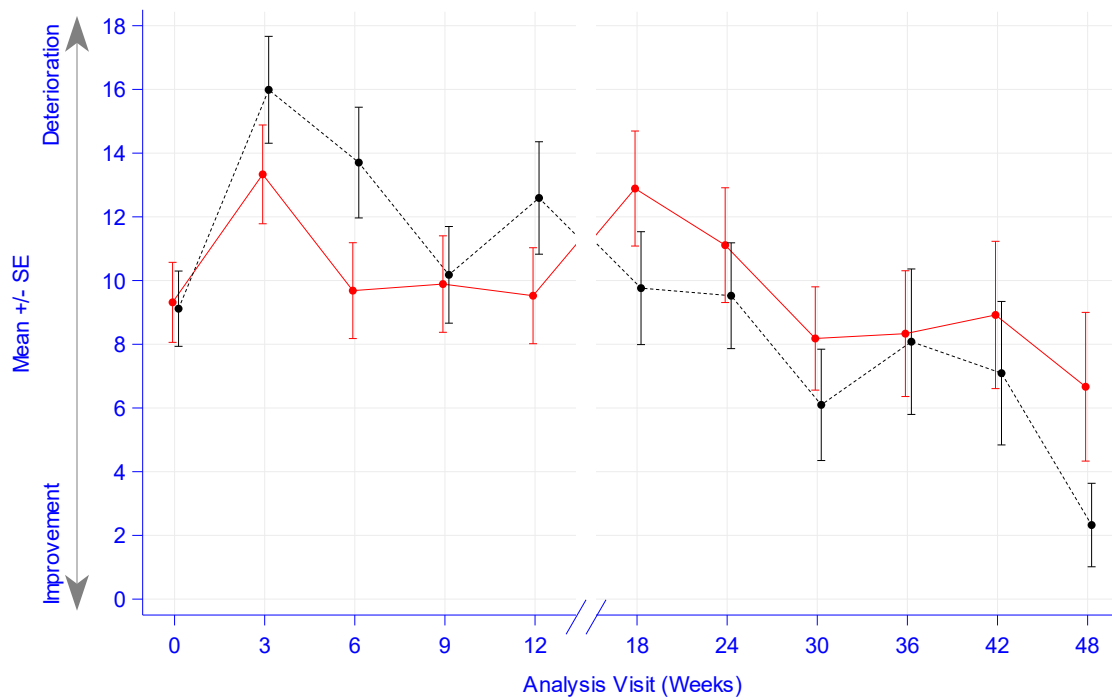
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-58: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	9,3 (19,0)	9,1 (18,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	13,3 (22,7)	16,0 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	9,7 (20,1)	13,7 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	9,9 (20,4)	10,2 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	9,5 (20,7)	12,6 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	12,9 (22,1)	9,8 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	11,1 (20,2)	9,5 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	8,2 (17,0)	6,1 (15,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7

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

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	8,3 (19,3)	8,1 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	8,9 (19,5)	7,1 (15,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	6,7 (18,8)	2,3 (8,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea

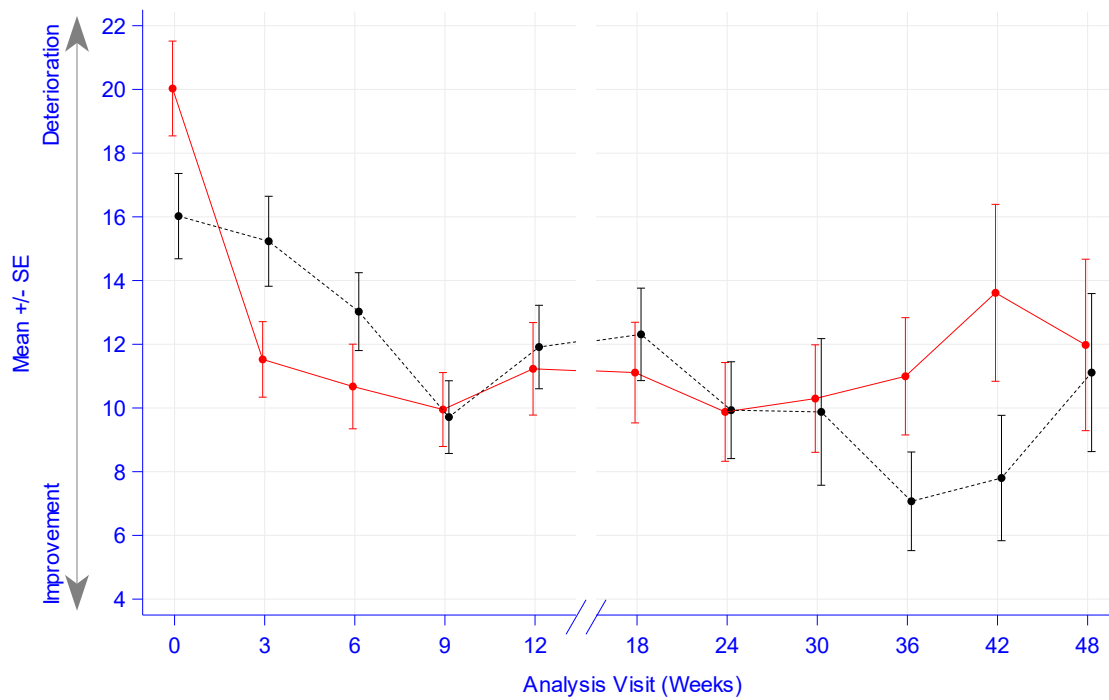
Abbildung 4G-104: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

Anhang 4-G11.2: Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-STO22**Auswertung über den Studienverlauf**EORTC QLQ-STO22*EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Dysphagie*

Tabelle 4G-59: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	20,0 (22,5)	16,0 (20,4)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	11,5 (17,4)	15,2 (21,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	10,7 (17,7)	13,0 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 77,8
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	10,0 (15,6)	9,7 (14,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	11,2 (19,9)	11,9 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 88,9
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	11,1 (19,4)	12,3 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	9,9 (17,4)	9,9 (16,2)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 30		

EORTC QLQ-STO22 Dysphagie	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	10,3 (17,6)	9,9 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 11,1)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	95	66
Mittelwert (SD)	11,0 (17,9)	7,1 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 55,6
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	13,6 (23,4)	7,8 (13,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	0,0 (0,0; 11,1)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 55,6
Woche 48		
N ^c	64	43
Mittelwert (SD)	12,0 (21,5)	11,1 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 16,7)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Week	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
Chemotherapy	233	221	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Dysphagia

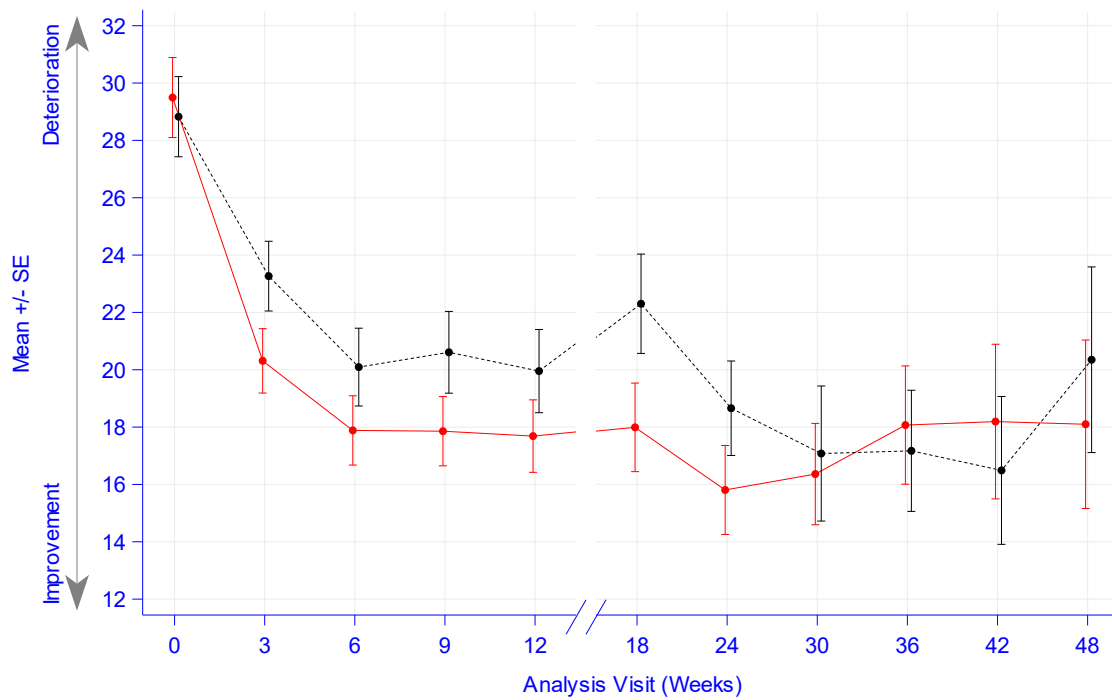
Abbildung 4G-105: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Dysphagie zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-60: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	29,5 (21,1)	28,8 (21,3)
Median (Q1; Q3)	25,0 (16,7; 41,7)	25,0 (16,7; 41,7)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	20,3 (16,5)	23,3 (18,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 25,0)	25,0 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 83,3
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	17,9 (16,1)	20,1 (18,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 25,0)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 91,7
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	17,9 (16,3)	20,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 25,0)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 91,7
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	17,7 (17,3)	20,0 (19,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	18,0 (19,0)	22,3 (20,4)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	15,8 (17,4)	18,7 (17,5)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (8,3; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
Woche 30		
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	16,4 (18,5)	17,1 (21,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	8,3 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	95	66
Mittelwert (SD)	18,1 (20,1)	17,2 (17,2)

EORTC QLQ-STO22 Schmerzen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 58,3
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	18,2 (22,7)	16,5 (17,7)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 48		
N ^c	64	43
Mittelwert (SD)	18,1 (23,5)	20,3 (21,2)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
- - - Chemotherapy	233	221	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Pain

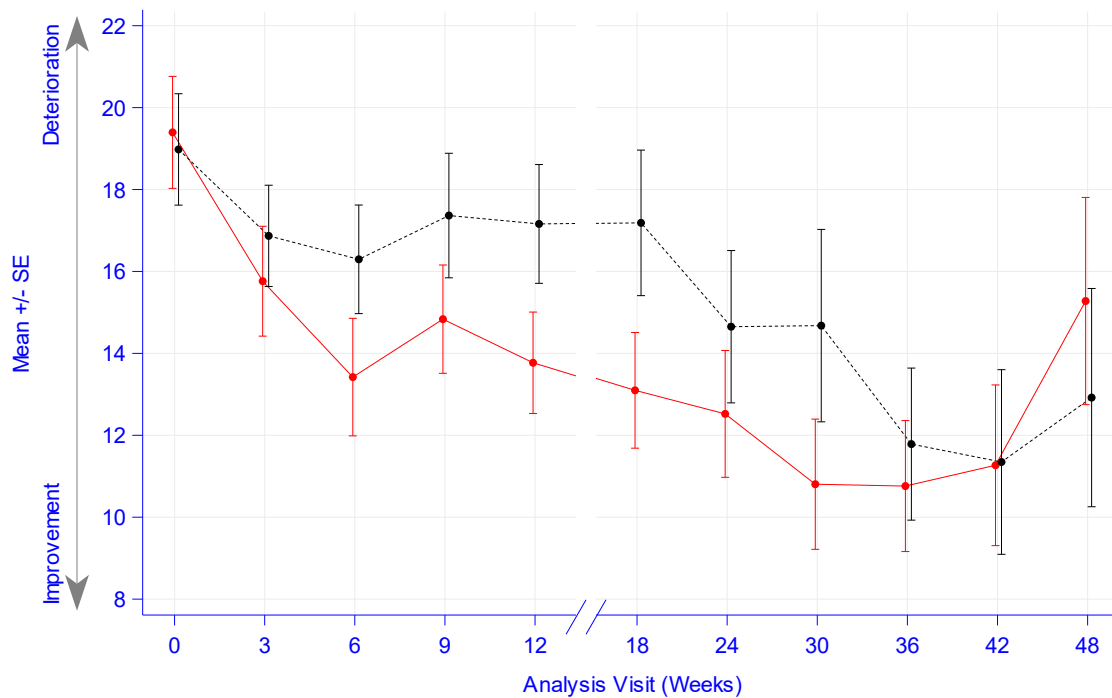
Abbildung 4G-106: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

Tabelle 4G-61: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	19,4 (20,6)	19,0 (20,8)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 33,3)	11,1 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	220
Mittelwert (SD)	15,8 (19,7)	16,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	13,4 (19,1)	16,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	14,8 (17,8)	17,4 (19,6)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	13,8 (17,0)	17,2 (19,5)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	13,1 (17,4)	17,2 (20,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 88,9
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	12,5 (17,4)	14,7 (19,8)
Median (Q1; Q3)	5,6 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	10,8 (16,6)	14,7 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 88,9	0,0; 100,0

EORTC QLQ-STO22 Reflux	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	95	66
Mittelwert (SD)	10,8 (15,6)	11,8 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 55,6	0,0; 66,7
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	11,3 (16,5)	11,3 (15,5)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 22,2)	0,0 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 55,6
Woche 48		
N ^c	64	43
Mittelwert (SD)	15,3 (20,2)	12,9 (17,5)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0,0; 22,2)	11,1 (0,0; 22,2)
Min, Max	0,0; 77,8	0,0; 77,8
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

—	Pembrolizumab + Chemotherapy										
	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
- - -	Chemotherapy										
	233	220	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms

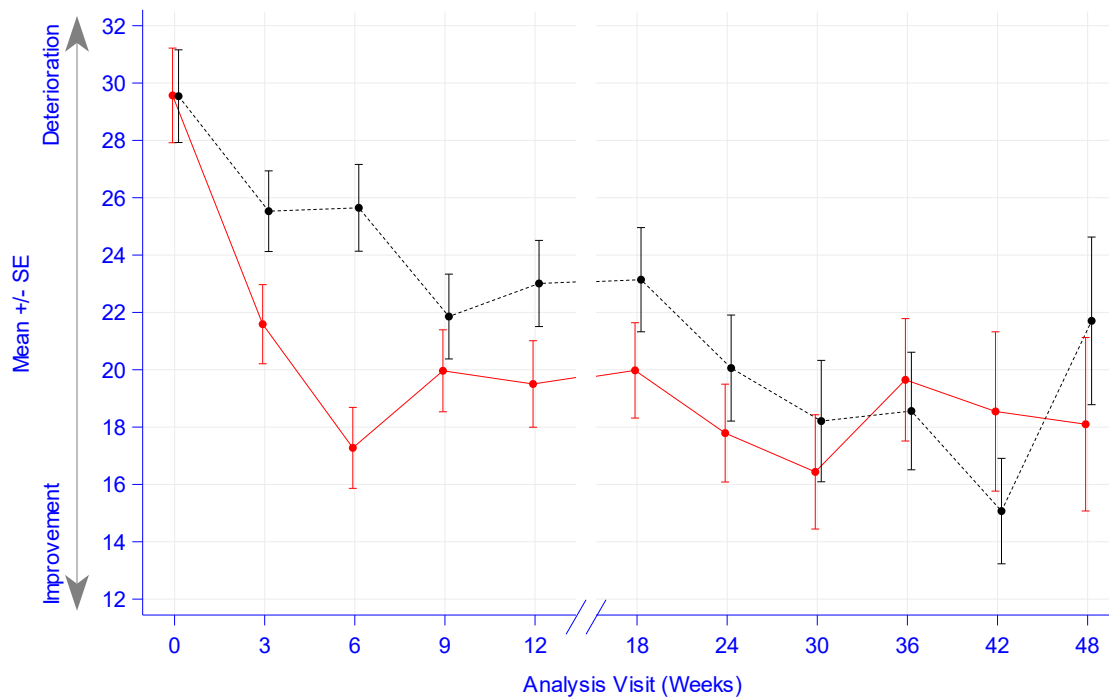
Abbildung 4G-107: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Reflux zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Einschränkungen beim Essen

Tabelle 4G-62: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	29,6 (24,9)	29,5 (24,7)
Median (Q1; Q3)	25,0 (8,3; 50,0)	25,0 (8,3; 50,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	220
Mittelwert (SD)	21,6 (20,2)	25,5 (20,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (8,3; 33,3)	25,0 (8,3; 37,5)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 91,7
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	17,3 (18,8)	25,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	12,5 (0,0; 25,0)	25,0 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 83,3	0,0; 91,7
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	20,0 (19,3)	21,9 (19,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 75,0
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	19,5 (20,7)	23,0 (20,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 29,2)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 91,7
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	20,0 (20,4)	23,1 (21,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	17,8 (19,2)	20,1 (19,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 91,7
Woche 30		
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	16,4 (20,8)	18,2 (19,1)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (0,0; 25,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3

EORTC Einschränkungen beim Essen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	95	66
Mittelwert (SD)	19,6 (20,8)	18,6 (16,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0,0; 33,3)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 91,7	0,0; 66,7
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	18,5 (23,4)	15,1 (12,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 33,3)	16,7 (8,3; 16,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 50,0
Woche 48		
N ^c	64	43
Mittelwert (SD)	18,1 (24,2)	21,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0,0; 25,0)	16,7 (8,3; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 83,3
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
- - - Chemotherapy	233	220	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Eating Restrictions

Abbildung 4G-108: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Einschränkungen beim Essen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

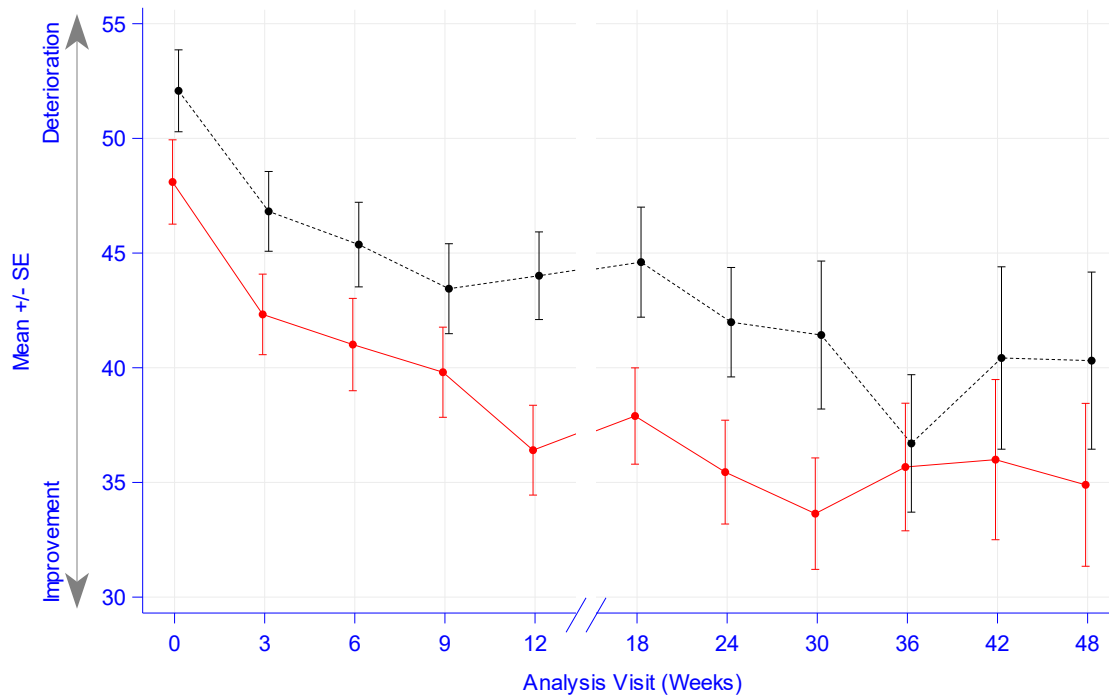
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Angst

Tabelle 4G-63: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	48,1 (27,8)	52,1 (27,3)
Median (Q1; Q3)	44,4 (33,3; 66,7)	44,4 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	220
Mittelwert (SD)	42,3 (25,7)	46,8 (25,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	44,4 (33,3; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	41,0 (26,9)	45,4 (24,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	38,9 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	39,8 (26,5)	43,4 (25,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	36,4 (26,8)	44,0 (25,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	44,4 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	37,9 (25,8)	44,6 (28,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	44,4 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	35,4 (25,4)	42,0 (25,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 55,6)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	33,6 (25,4)	41,4 (29,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-STO22 Angst	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	95	66
Mittelwert (SD)	35,7 (27,1)	36,7 (24,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 55,6)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	36,0 (29,4)	40,4 (27,3)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 55,6)	33,3 (22,2; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	64	43
Mittelwert (SD)	34,9 (28,4)	40,3 (25,3)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 44,4)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Analysis Visit (Weeks)	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
Chemotherapy	233	220	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Anxiety

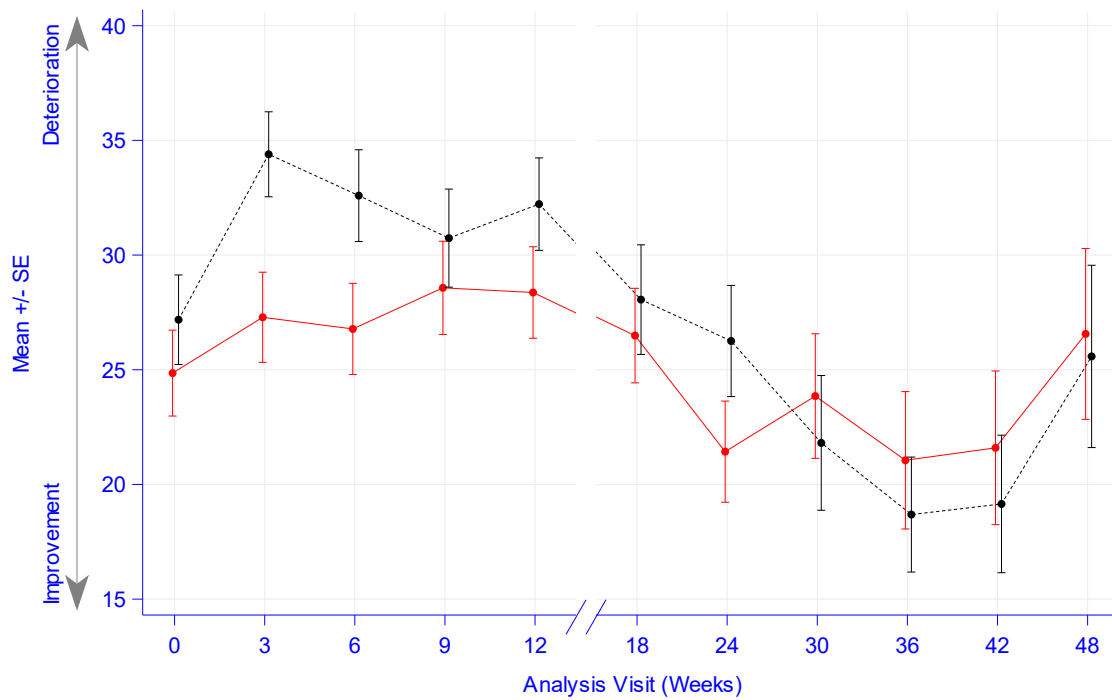
Abbildung 4G-109: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Angst zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4G-64: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline			
N ^c		228	233
Mittelwert (SD)		24,9 (28,3)	27,2 (29,8)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		215	220
Mittelwert (SD)		27,3 (28,8)	34,4 (27,5)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		178	180
Mittelwert (SD)		26,8 (26,5)	32,6 (26,8)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		182	167
Mittelwert (SD)		28,6 (27,4)	30,7 (27,6)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		188	180
Mittelwert (SD)		28,4 (27,3)	32,2 (27,0)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		151	139
Mittelwert (SD)		26,5 (25,3)	28,1 (28,2)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24			
N ^c		126	113
Mittelwert (SD)		21,4 (24,8)	26,3 (25,8)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^c		109	81
Mittelwert (SD)		23,9 (28,4)	21,8 (26,4)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC Mundtrockenheit	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36			
N ^c		95	66
Mittelwert (SD)		21,1 (29,2)	18,7 (20,4)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 42			
N ^c		71	47
Mittelwert (SD)		21,6 (28,2)	19,1 (20,6)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 48			
N ^c		64	43
Mittelwert (SD)		26,6 (29,8)	25,6 (26,1)
Median (Q1; Q3)		33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021			
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
- - - Chemotherapy	233	220	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Dry Mouth

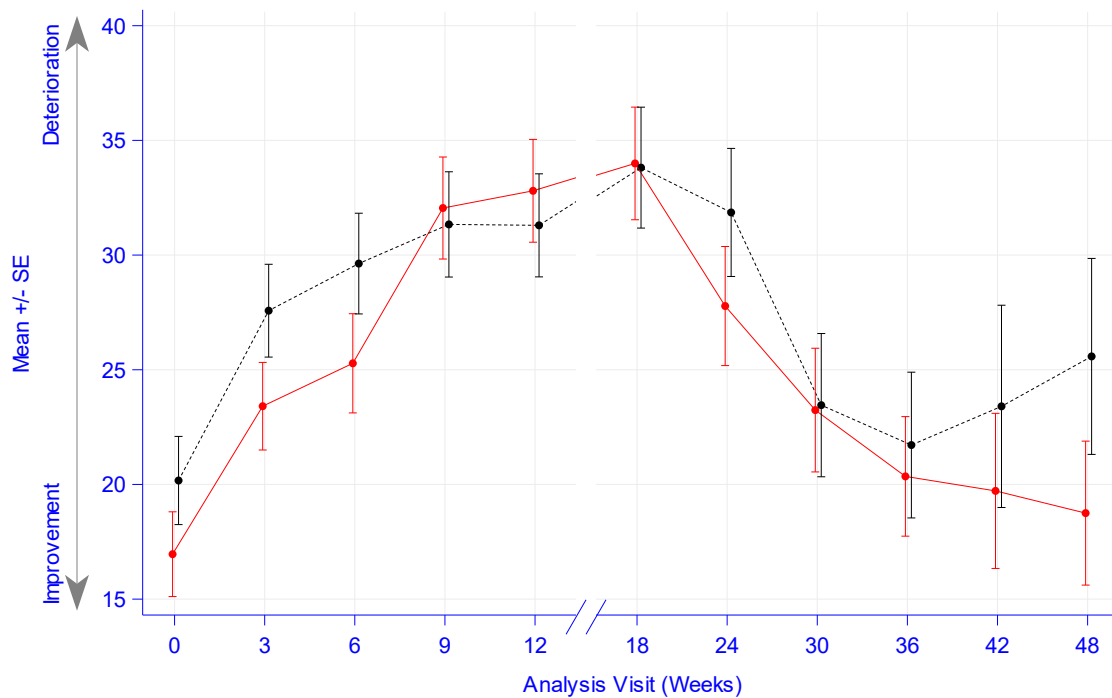
Abbildung 4G-110: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Mundtrockenheit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Geschmacksstörungen

Tabelle 4G-65: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Geschmacksstörungen	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	17,0 (27,9)	20,2 (29,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	220
Mittelwert (SD)	23,4 (28,0)	27,6 (30,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	25,3 (28,9)	29,6 (29,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	32,1 (30,0)	31,3 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	32,8 (30,7)	31,3 (30,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	34,0 (30,2)	33,8 (31,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	27,8 (29,1)	31,9 (29,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	23,2 (28,1)	23,5 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC Geschmacksstörungen	QLQ-STO22	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36			
N ^c		95	66
Mittelwert (SD)		20,4 (25,4)	21,7 (25,8)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42			
N ^c		71	47
Mittelwert (SD)		19,7 (28,5)	23,4 (30,2)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48			
N ^c		64	43
Mittelwert (SD)		18,8 (25,1)	25,6 (28,0)
Median (Q1; Q3)		0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021			
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung			



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
- - - Chemotherapy	233	220	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Taste

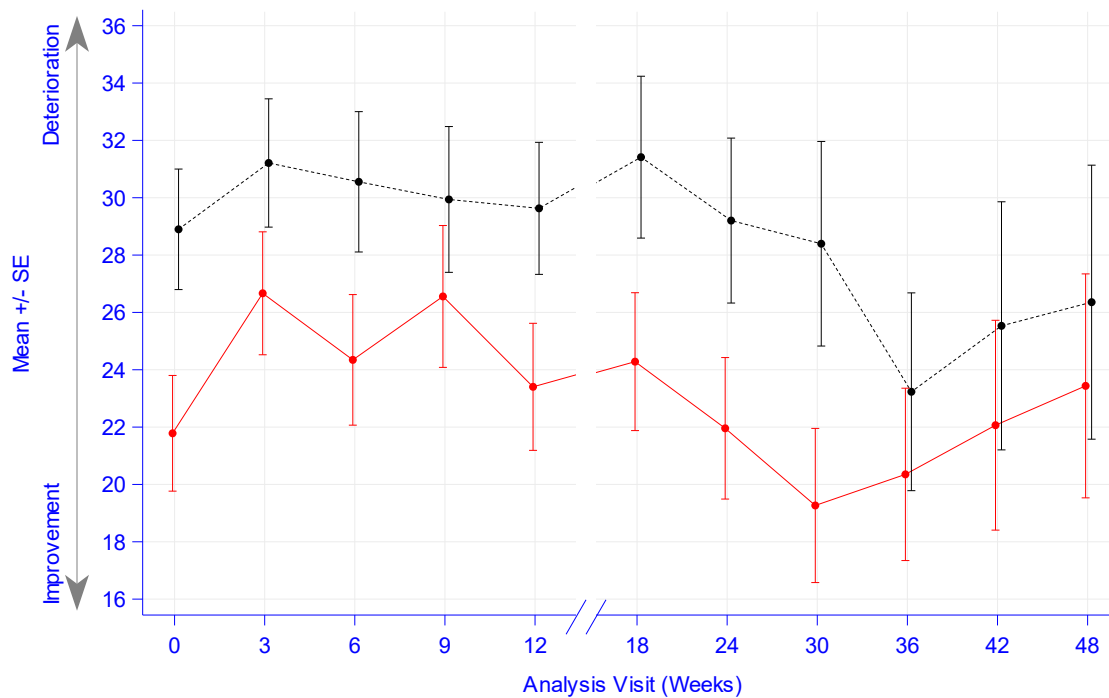
Abbildung 4G-111: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Geschmacksstörungen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Körperbild

Tabelle 4G-66: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	228	233
Mittelwert (SD)	21,8 (30,5)	28,9 (32,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	220
Mittelwert (SD)	26,7 (31,4)	31,2 (33,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	178	180
Mittelwert (SD)	24,3 (30,4)	30,6 (32,8)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	26,6 (33,4)	29,9 (32,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	188	180
Mittelwert (SD)	23,4 (30,4)	29,6 (30,9)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	151	139
Mittelwert (SD)	24,3 (29,5)	31,4 (33,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	113
Mittelwert (SD)	22,0 (27,7)	29,2 (30,6)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	109	81
Mittelwert (SD)	19,3 (28,1)	28,4 (32,1)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-STO22 Körperbild	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	95	66
Mittelwert (SD)	20,4 (29,3)	23,2 (28,0)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	22,1 (30,8)	25,5 (29,7)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	64	43
Mittelwert (SD)	23,4 (31,2)	26,4 (31,3)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

Week	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
Pembrolizumab + Chemotherapy	228	215	178	182	188	151	126	109	95	71	64
Chemotherapy	233	220	180	167	180	139	113	81	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Body Image

Abbildung 4G-112: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Körperbild zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

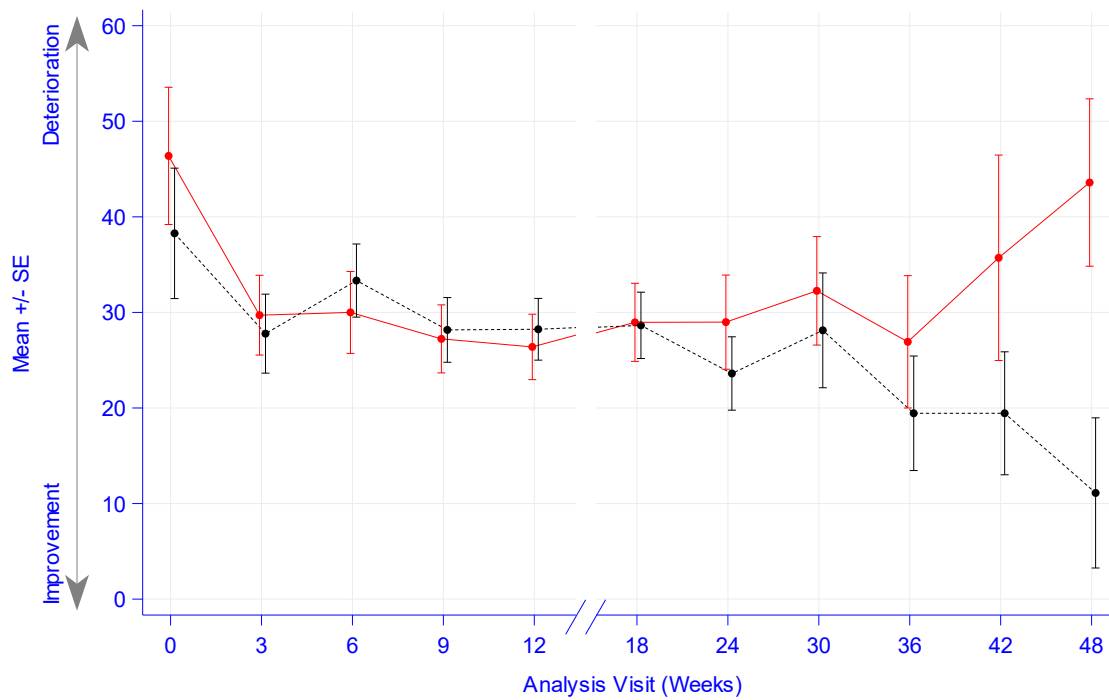
EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4G-67: Auswertung über den Studienverlauf der Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	23	27
Mittelwert (SD)	46,4 (34,4)	38,3 (35,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	46	48
Mittelwert (SD)	29,7 (28,3)	27,8 (28,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	50	68
Mittelwert (SD)	30,0 (30,3)	33,3 (31,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 66,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	71	71
Mittelwert (SD)	27,2 (30,0)	28,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	72	85
Mittelwert (SD)	26,4 (29,0)	28,2 (29,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	61	64
Mittelwert (SD)	29,0 (31,9)	28,6 (27,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	46	48
Mittelwert (SD)	29,0 (33,4)	23,6 (26,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	31	32
Mittelwert (SD)	32,3 (31,6)	28,1 (34,0)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 33,3)	33,3 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-STO22 Haarausfall	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	26	24
Mittelwert (SD)	26,9 (35,3)	19,4 (29,4)
Median (Q1; Q3)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	14	12
Mittelwert (SD)	35,7 (40,2)	19,4 (22,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0,0; 66,7)	16,7 (0,0; 33,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
Woche 48		
N ^c	13	9
Mittelwert (SD)	43,6 (31,6)	11,1 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (33,3; 66,7)	0,0 (0,0; 0,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 66,7
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	23	46	50	71	72	61	46	31	26	14	13
- - - Chemotherapy	27	48	68	71	85	64	48	32	24	12	9

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-STO22 Hair Loss

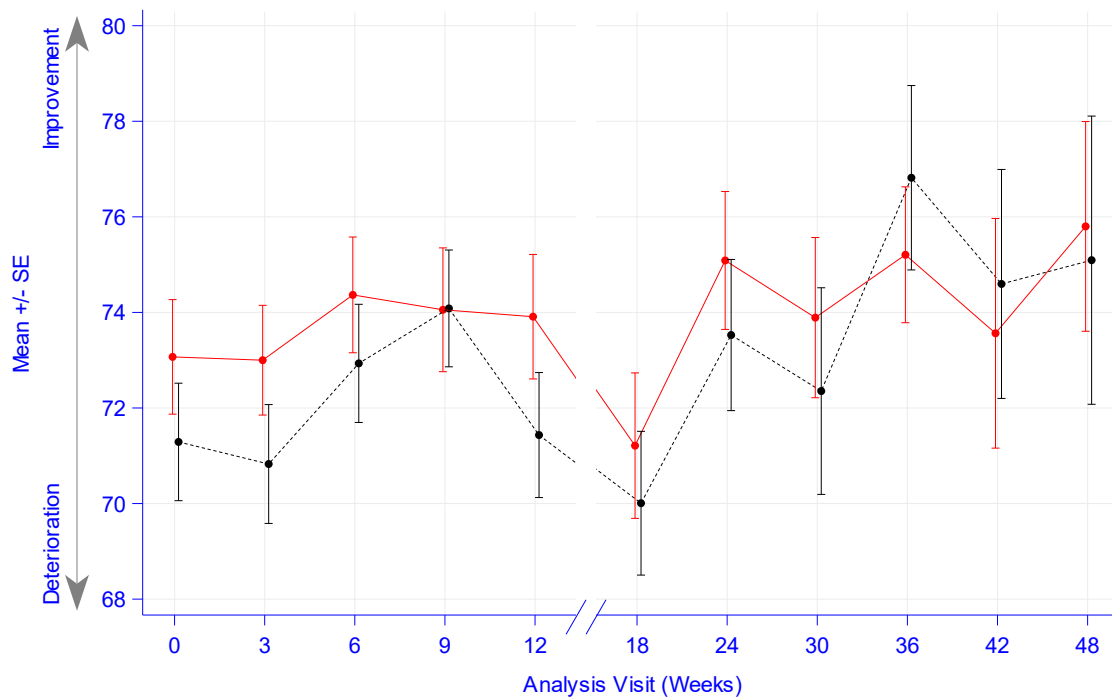
Abbildung 4G-113: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Haarausfall zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-STO22 (KEYNOTE 062)

Anhang 4-G11.3: Auswertungen über den Studienverlauf der EQ-5D VAS**Auswertung über den Studienverlauf**EQ-5D VAS*EQ-5D VAS: Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-68: Auswertung über den Studienverlauf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 062)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 246	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	231	235
Mittelwert (SD)	73,1 (18,2)	71,3 (18,8)
Median (Q1; Q3)	78,0 (60,0; 88,0)	76,0 (58,0; 87,0)
Min, Max	5,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	216	220
Mittelwert (SD)	73,0 (16,9)	70,8 (18,4)
Median (Q1; Q3)	77,0 (61,5; 85,0)	70,0 (59,0; 88,0)
Min, Max	1,0; 100,0	19,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	180	180
Mittelwert (SD)	74,4 (16,2)	72,9 (16,6)
Median (Q1; Q3)	79,5 (64,5; 88,0)	73,0 (60,0; 88,0)
Min, Max	20,0; 100,0	30,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	74,1 (17,5)	74,1 (15,8)
Median (Q1; Q3)	78,0 (64,0; 90,0)	78,0 (65,0; 87,0)
Min, Max	0,0; 100,0	27,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	190	180
Mittelwert (SD)	73,9 (18,0)	71,4 (17,5)
Median (Q1; Q3)	79,0 (65,0; 89,0)	74,0 (60,0; 85,0)
Min, Max	20,0; 100,0	18,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	151	141
Mittelwert (SD)	71,2 (18,7)	70,0 (17,9)
Median (Q1; Q3)	75,0 (60,0; 85,0)	70,0 (59,0; 85,0)
Min, Max	3,0; 98,0	19,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	75,1 (16,2)	73,5 (16,7)
Median (Q1; Q3)	79,0 (65,0; 89,0)	75,0 (60,0; 89,0)
Min, Max	25,0; 100,0	28,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	73,9 (17,6)	72,4 (19,6)
Median (Q1; Q3)	78,0 (65,0; 88,0)	78,5 (57,0; 90,0)

EQ-5D VAS Score	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 246	Chemotherapie N ^b = 243
Min, Max	20,0; 100,0	19,0; 100,0
Woche 36		
N ^c	97	66
Mittelwert (SD)	75,2 (14,0)	76,8 (15,7)
Median (Q1; Q3)	79,0 (69,0; 85,0)	80,0 (66,0; 90,0)
Min, Max	26,0; 100,0	39,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	73,6 (20,3)	74,6 (16,4)
Median (Q1; Q3)	80,0 (60,0; 89,0)	79,0 (59,0; 90,0)
Min, Max	1,0; 99,0	40,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	75,8 (17,7)	75,1 (19,8)
Median (Q1; Q3)	80,0 (68,0; 89,0)	80,0 (66,0; 90,0)
Min, Max	27,0; 100,0	30,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021 b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1 c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt CPS: Combined Positive Score; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	231	216	180	182	190	151	126	110	97	71	65
- - - Chemotherapy	235	220	180	167	180	141	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)

EQ-5D VAS Score

Abbildung 4G-114: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der EQ-5D VAS zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (KEYNOTE 062)

Anhang 4-G12: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen (KEYNOTE 859)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up).

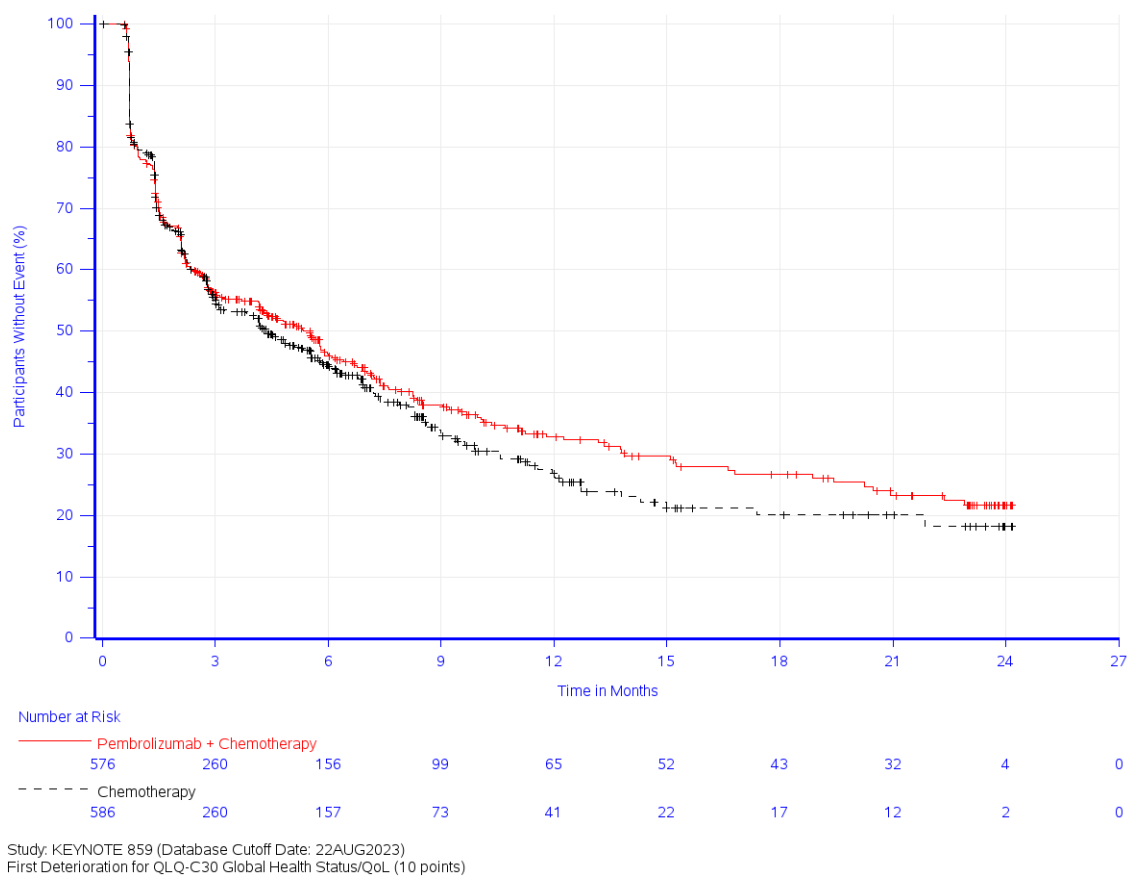


Abbildung 115: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

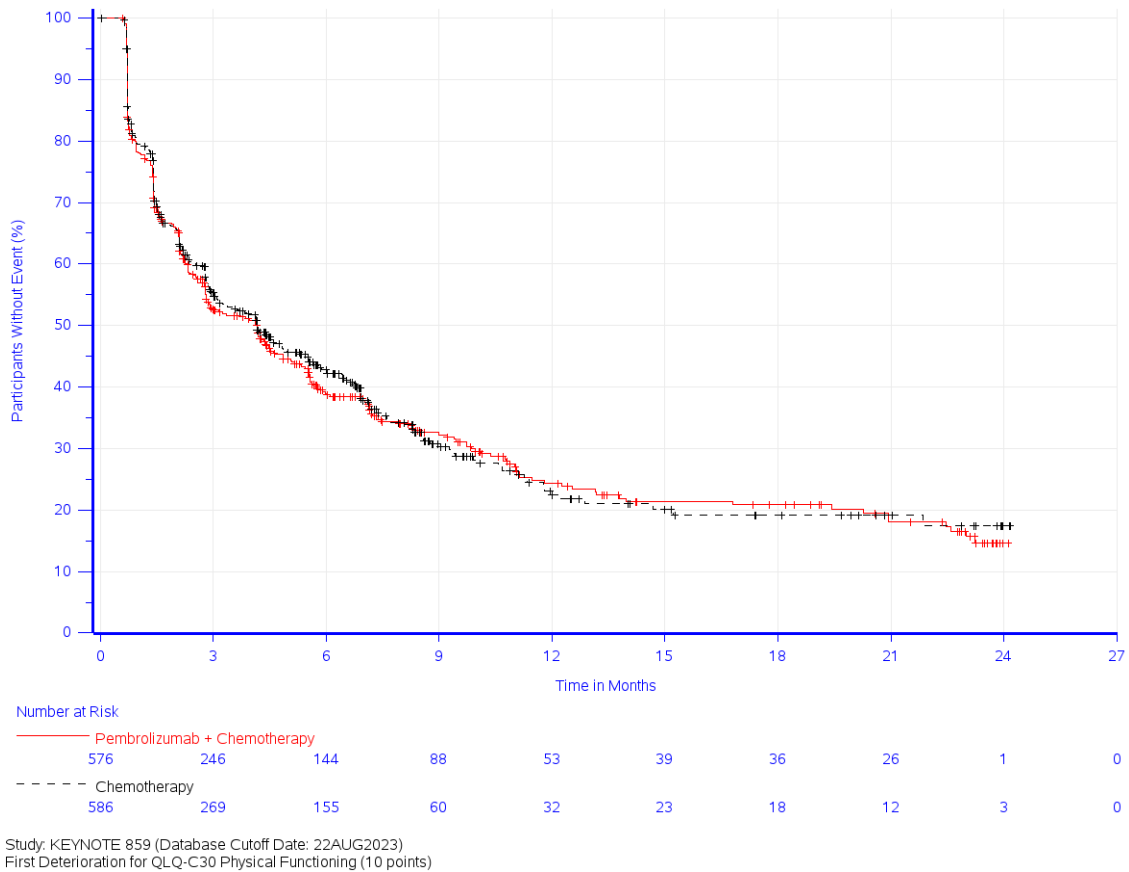


Abbildung 116: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

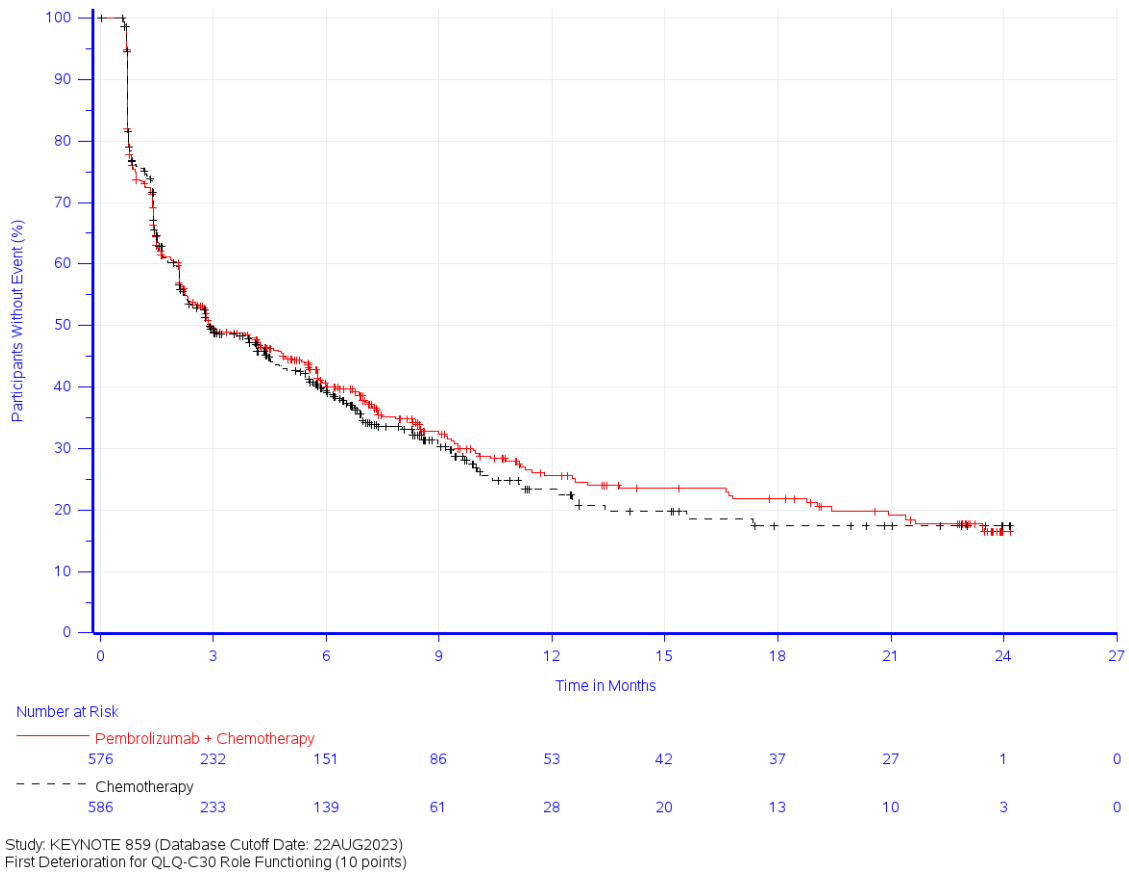


Abbildung 117: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

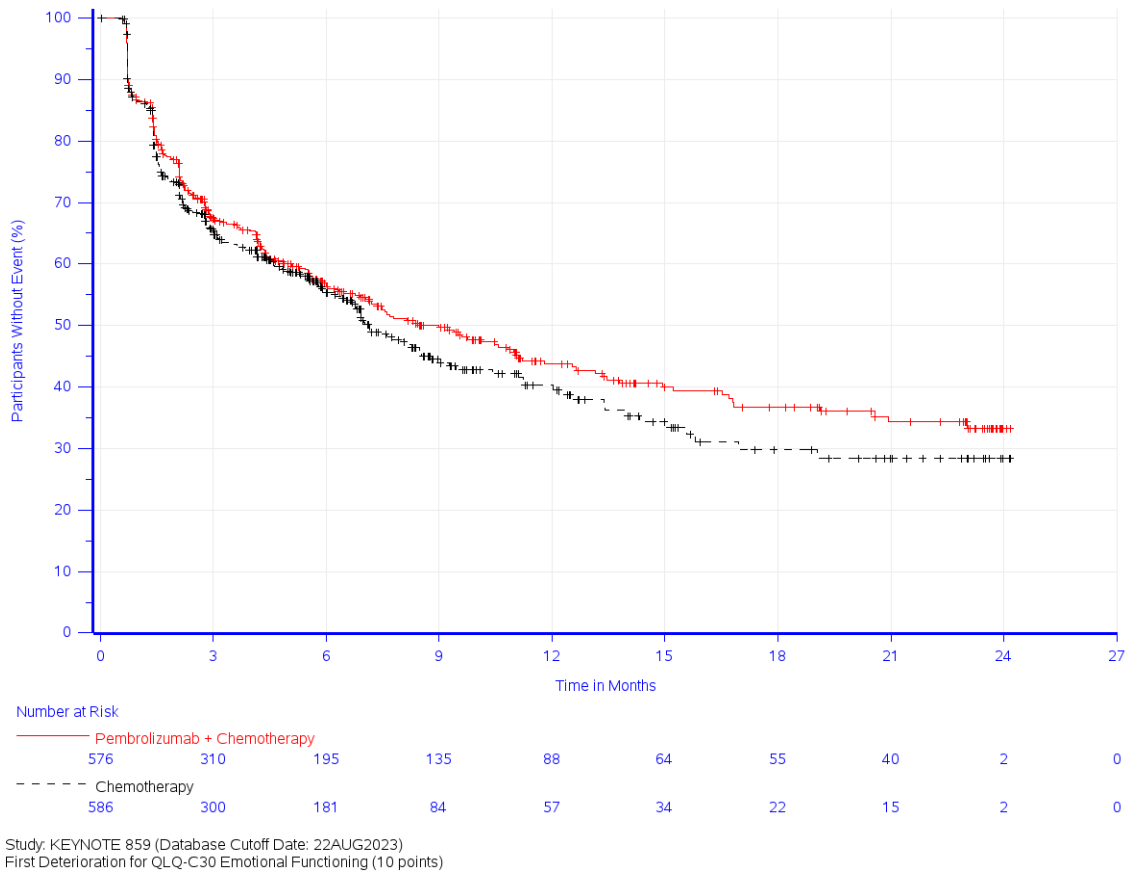


Abbildung 118: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

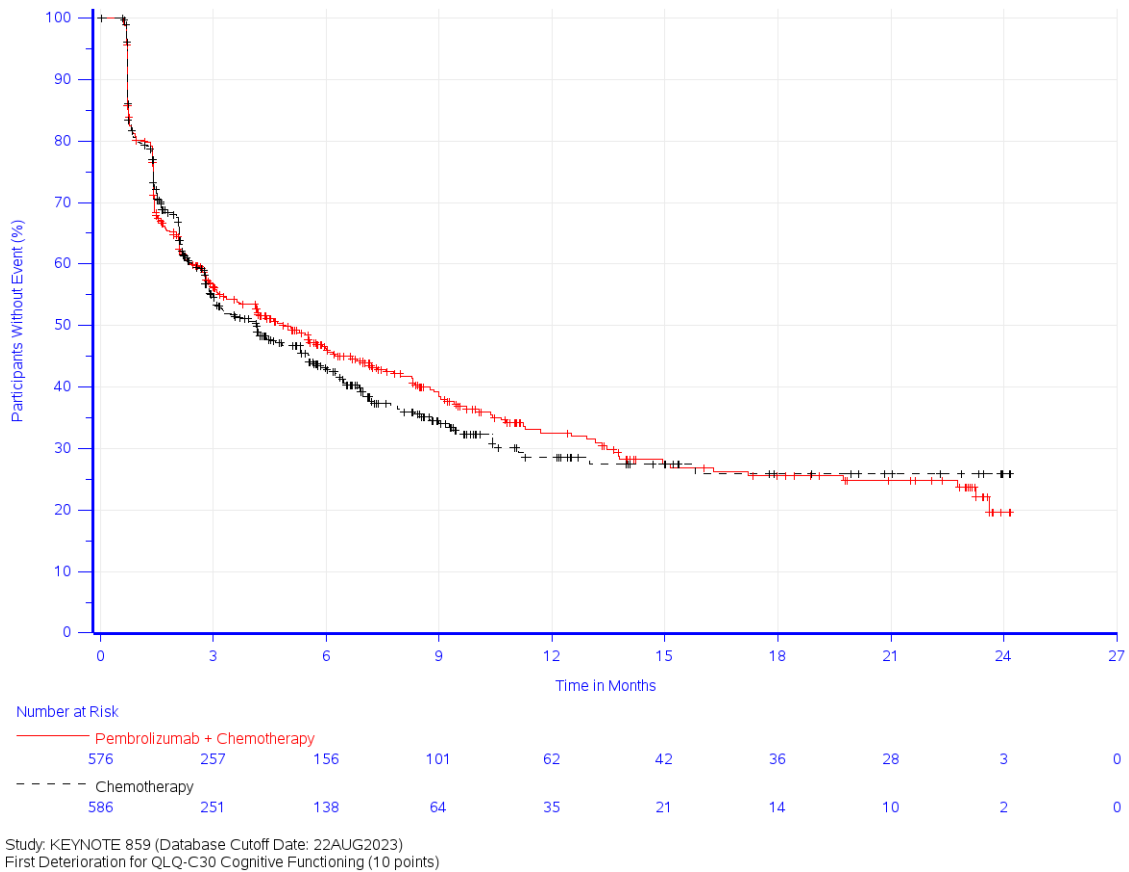


Abbildung 119: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

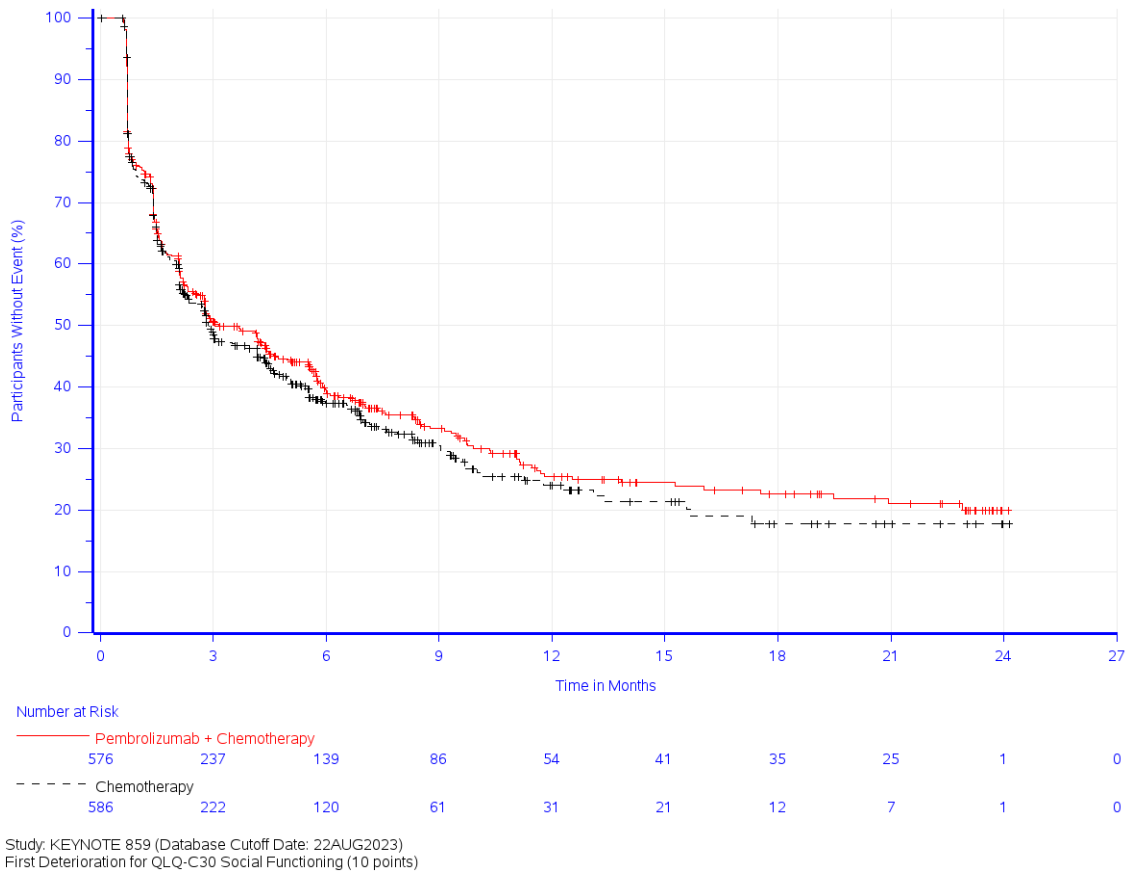


Abbildung 120: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

Anhang 4-G13: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen (KEYNOTE 590)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

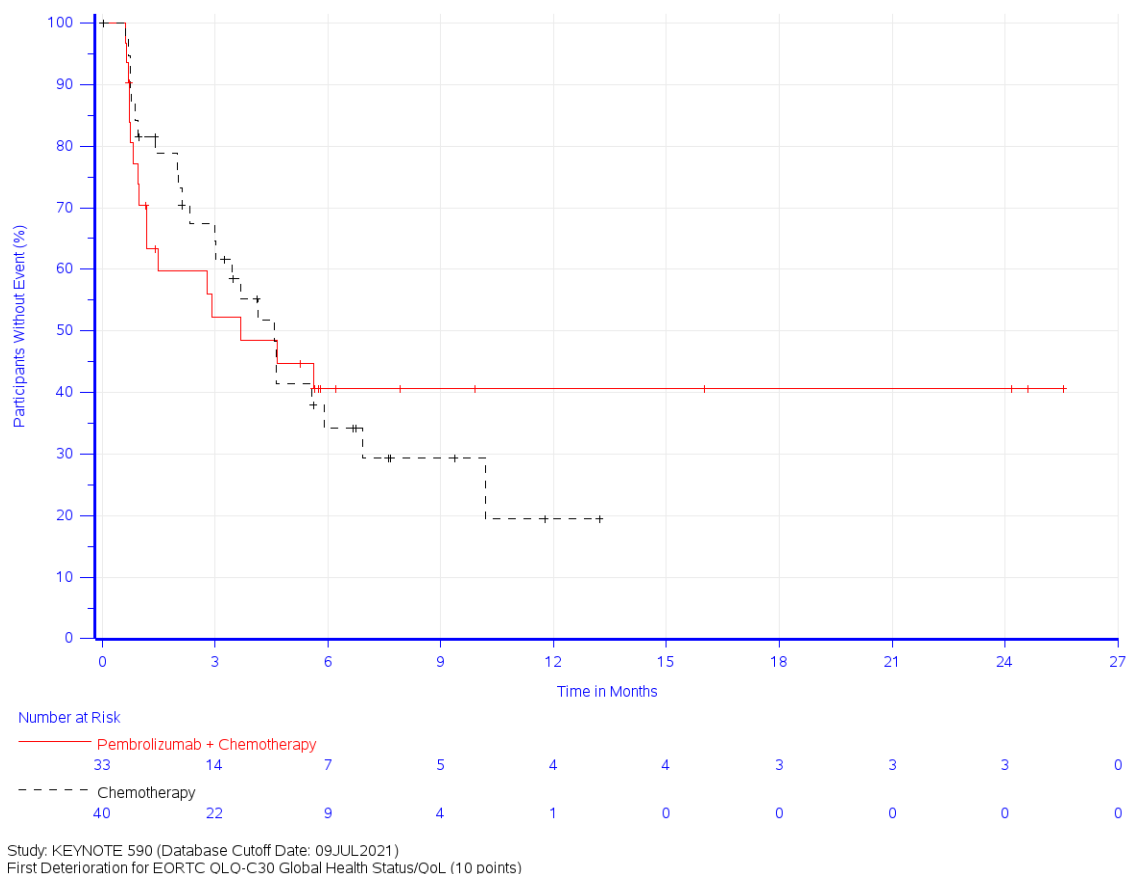


Abbildung 121: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

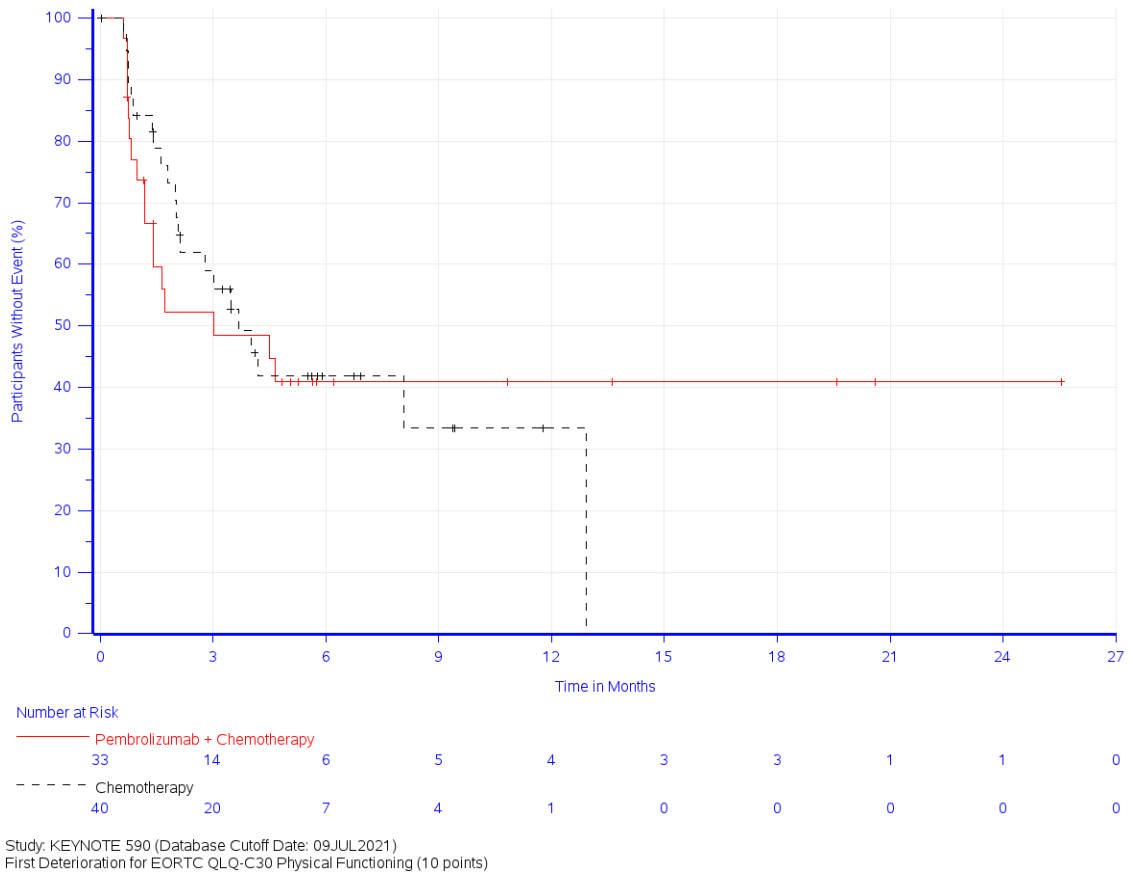


Abbildung 122: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

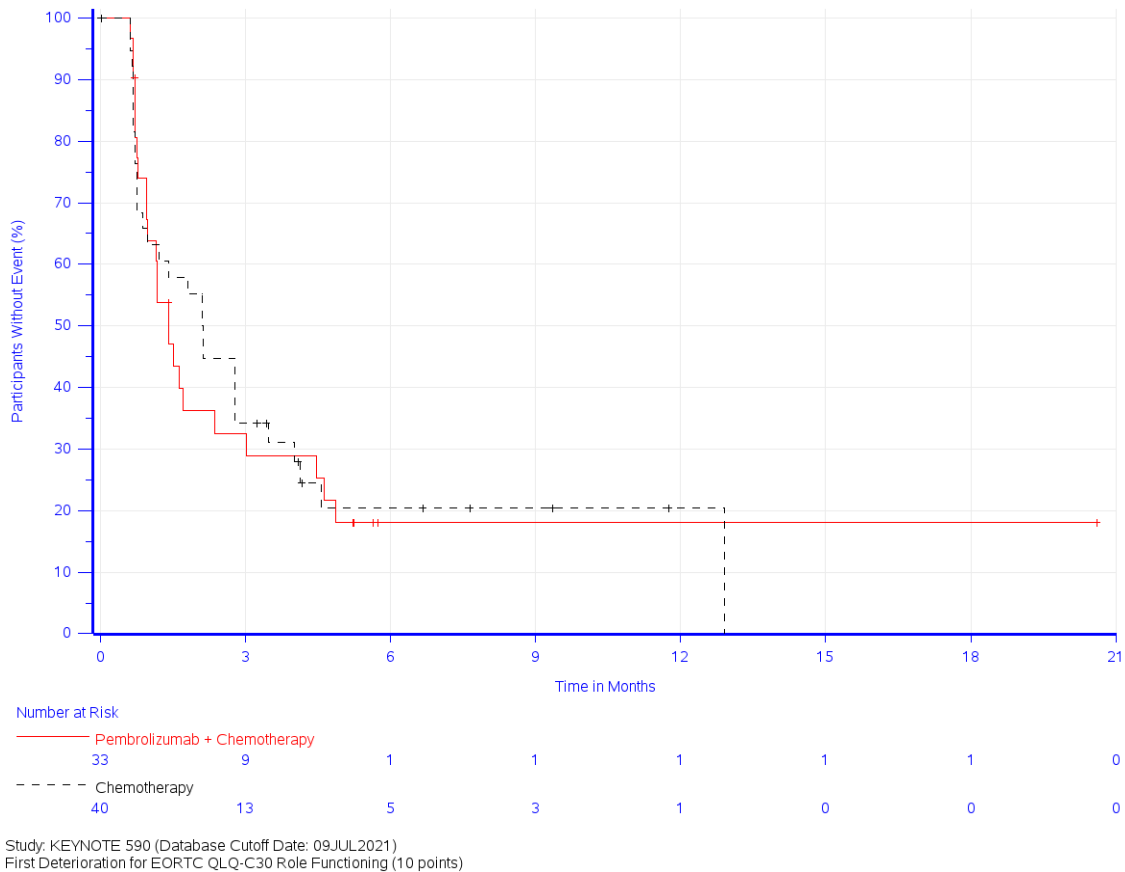


Abbildung 123: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

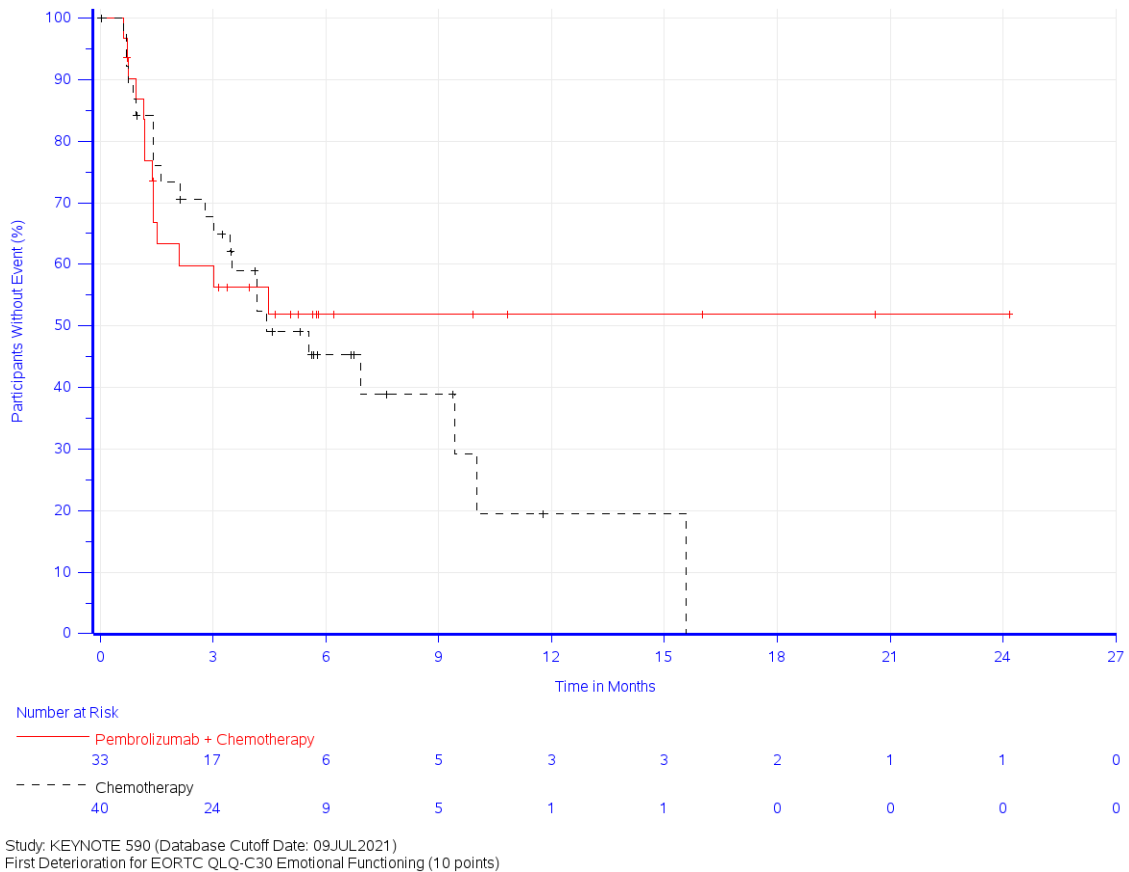


Abbildung 124: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

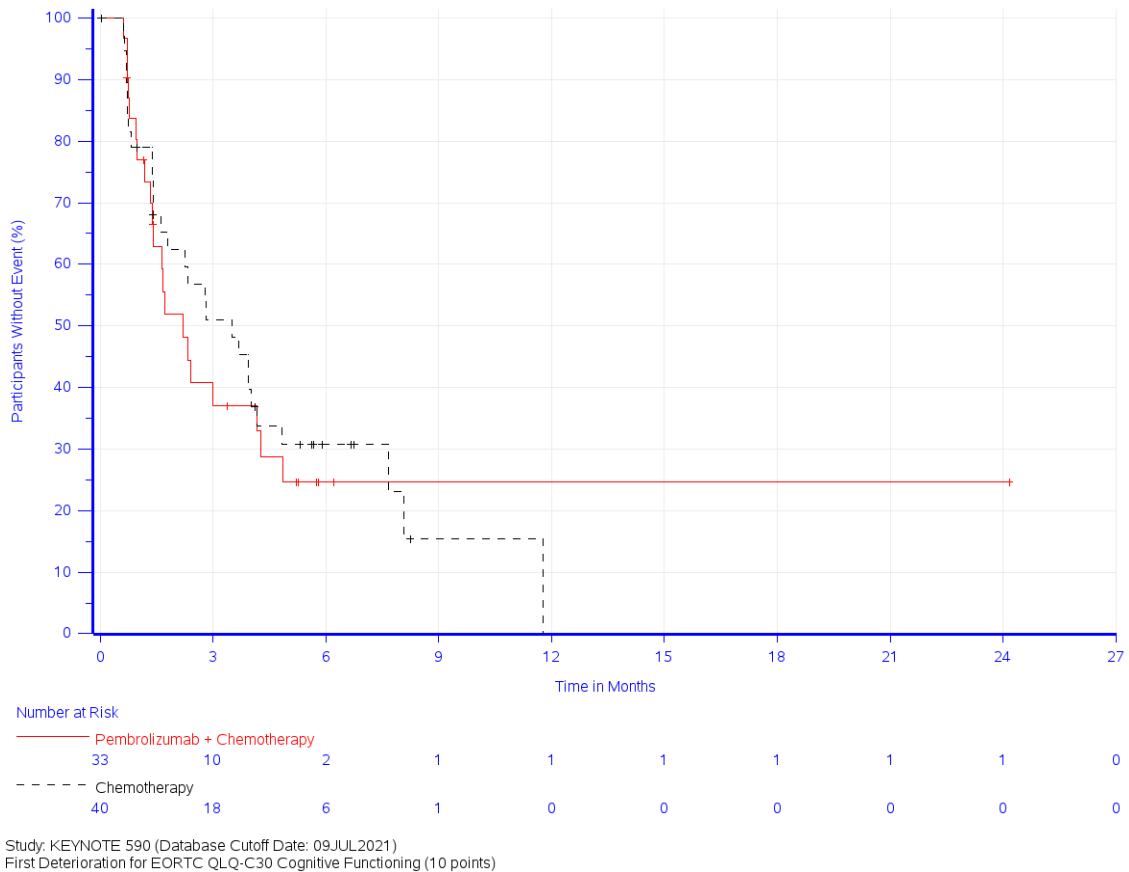


Abbildung 125: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

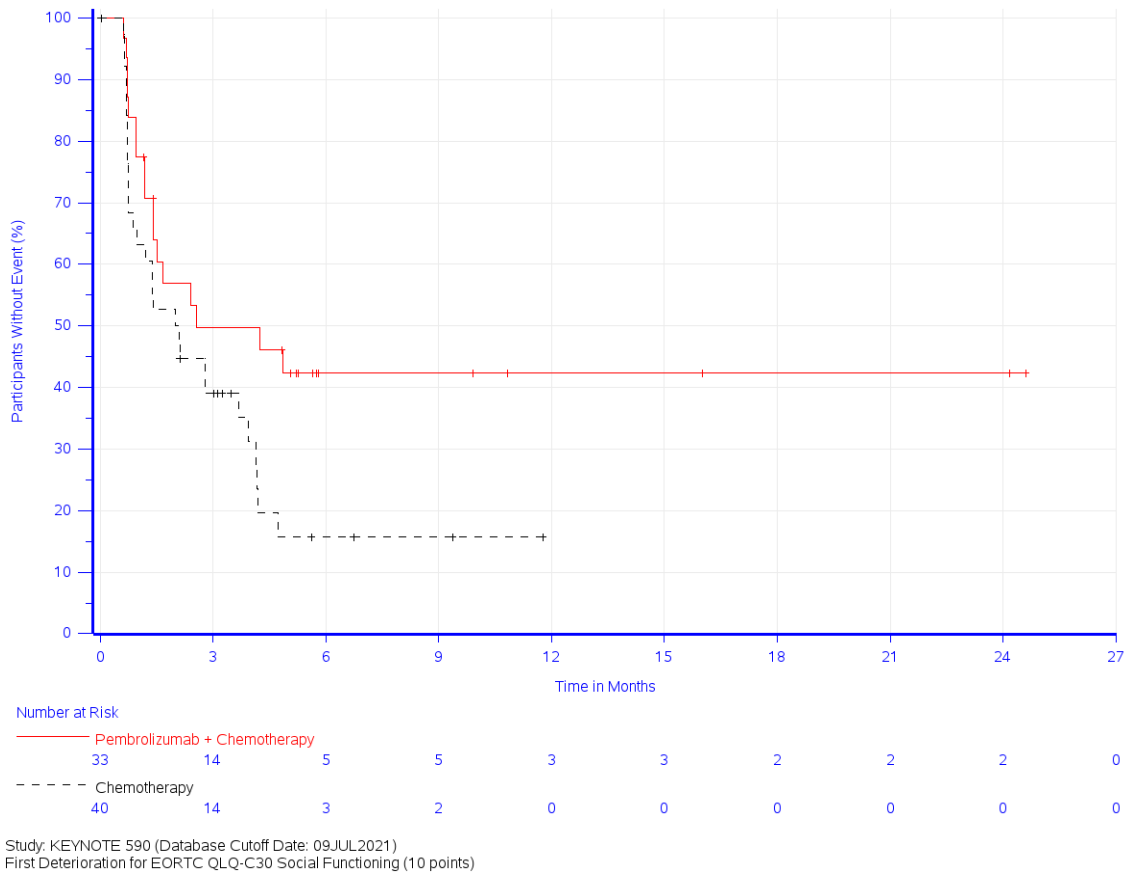


Abbildung 126: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

Anhang 4-G14: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen (KEYNOTE 062)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up).

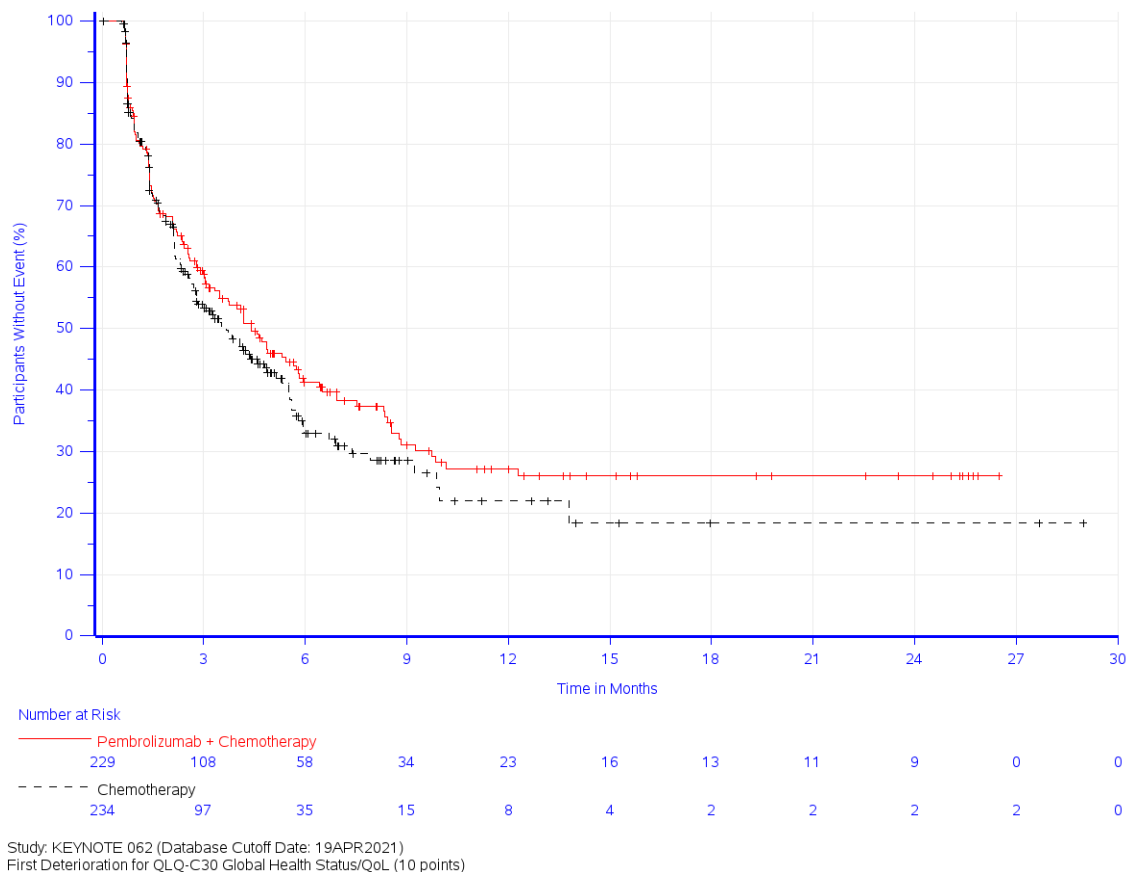


Abbildung 127: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

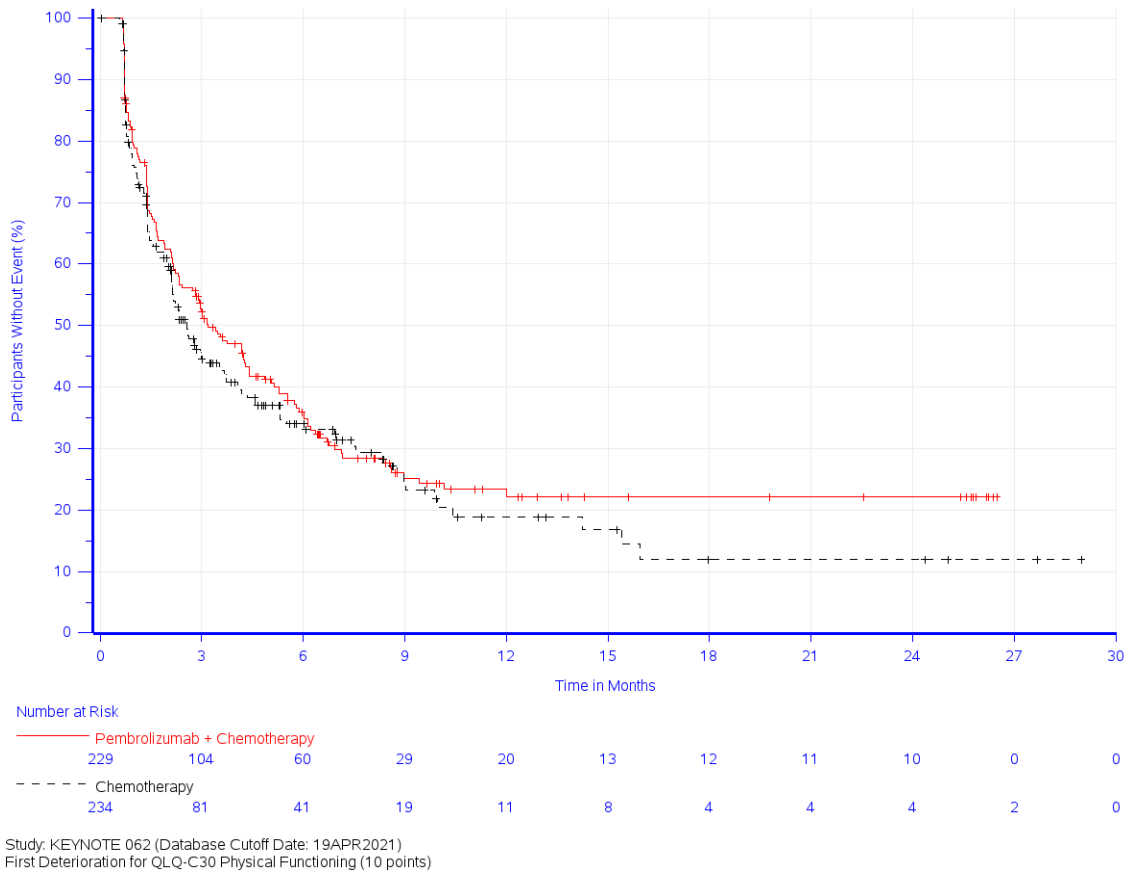


Abbildung 128: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

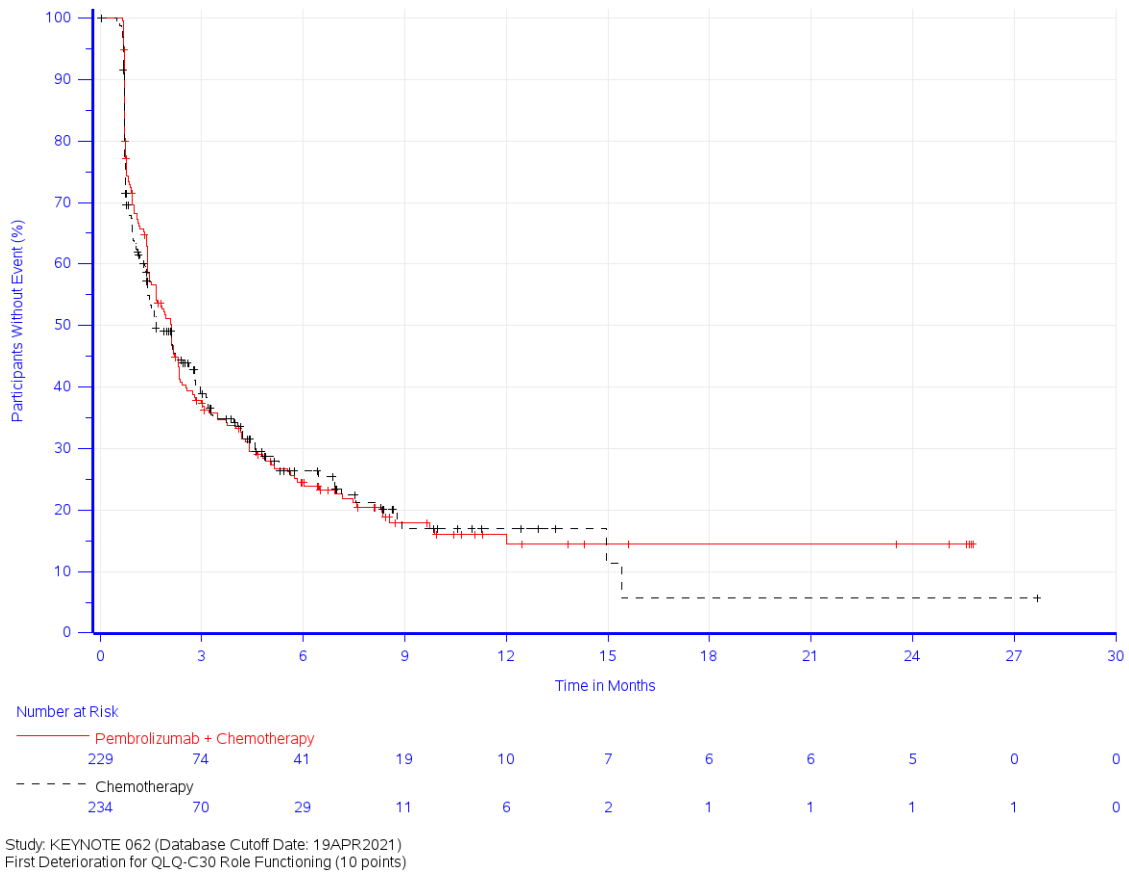


Abbildung 129: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

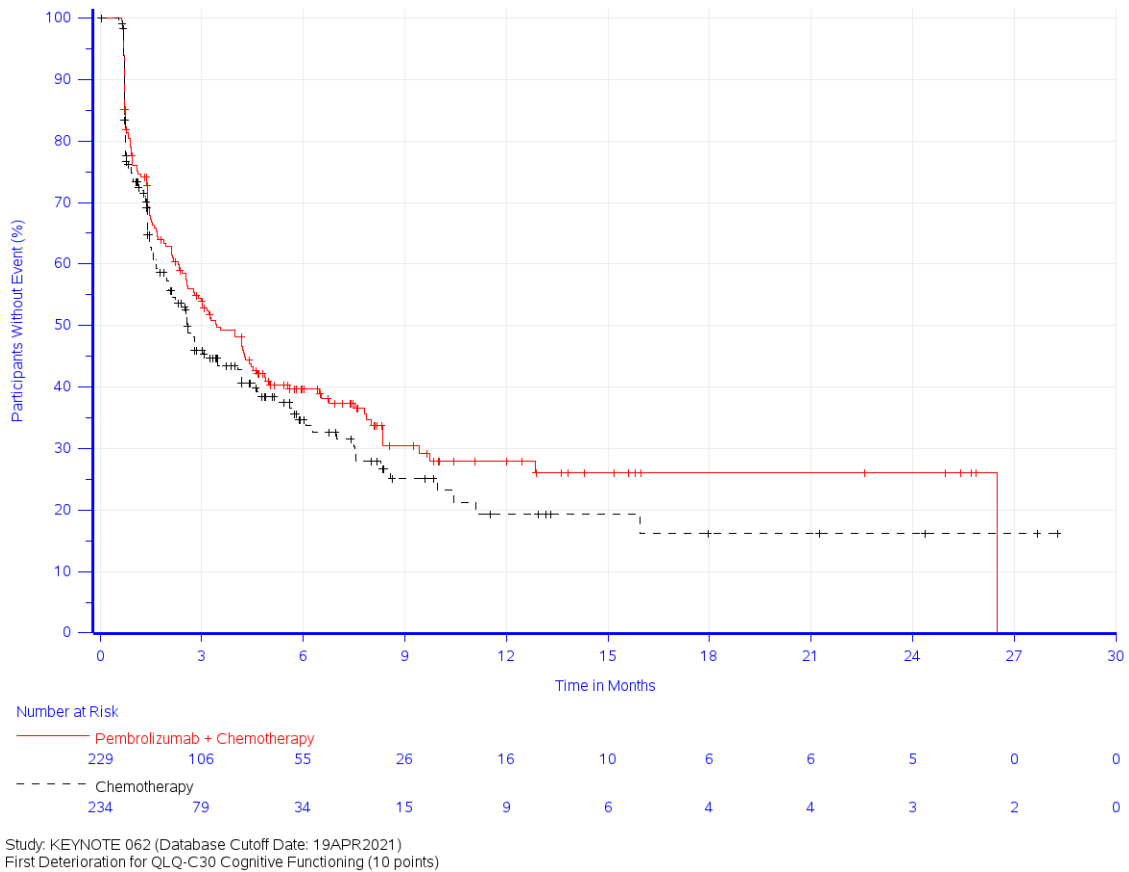


Abbildung 130: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

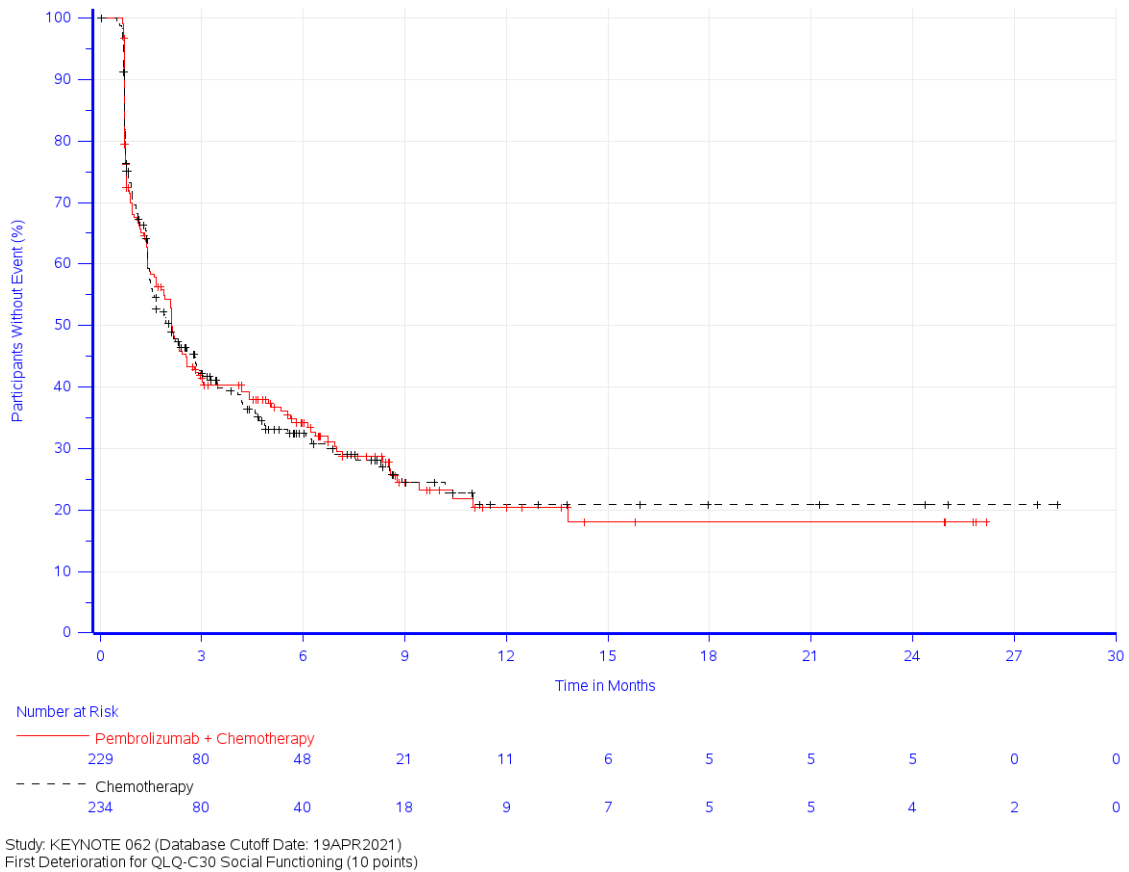


Abbildung 131: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

Anhang 4-G15: Analyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 - Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen – Meta-Analyse

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Kaplan-Meier-Kurven für den statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Globalen Gesundheitsstatus bzw. die statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Funktionsskalen aus der Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062) dargestellt.

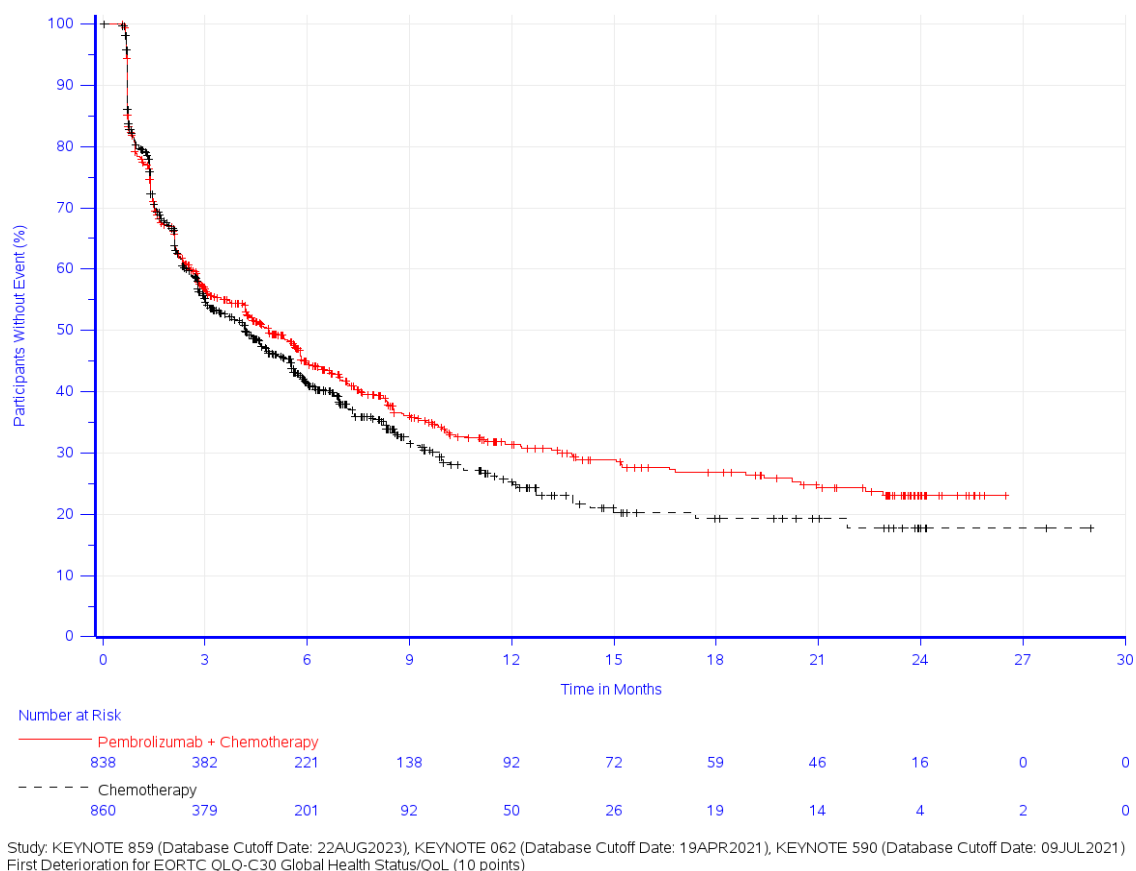
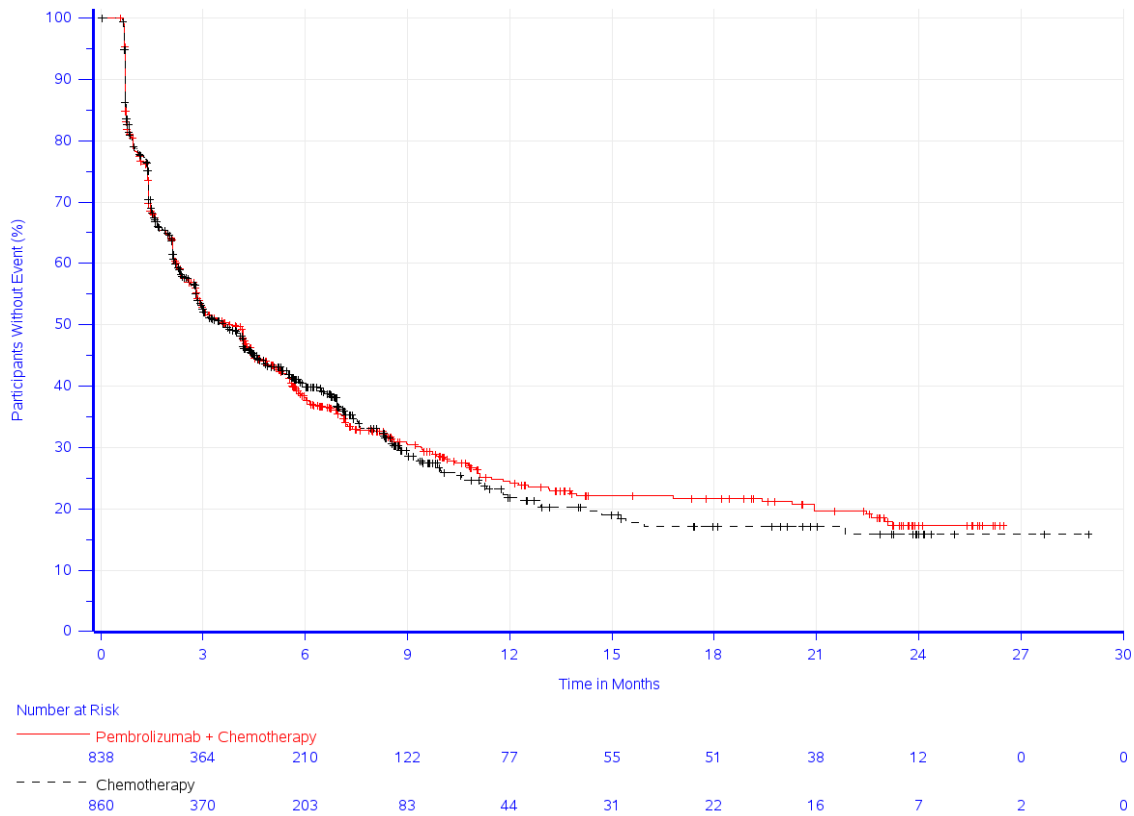
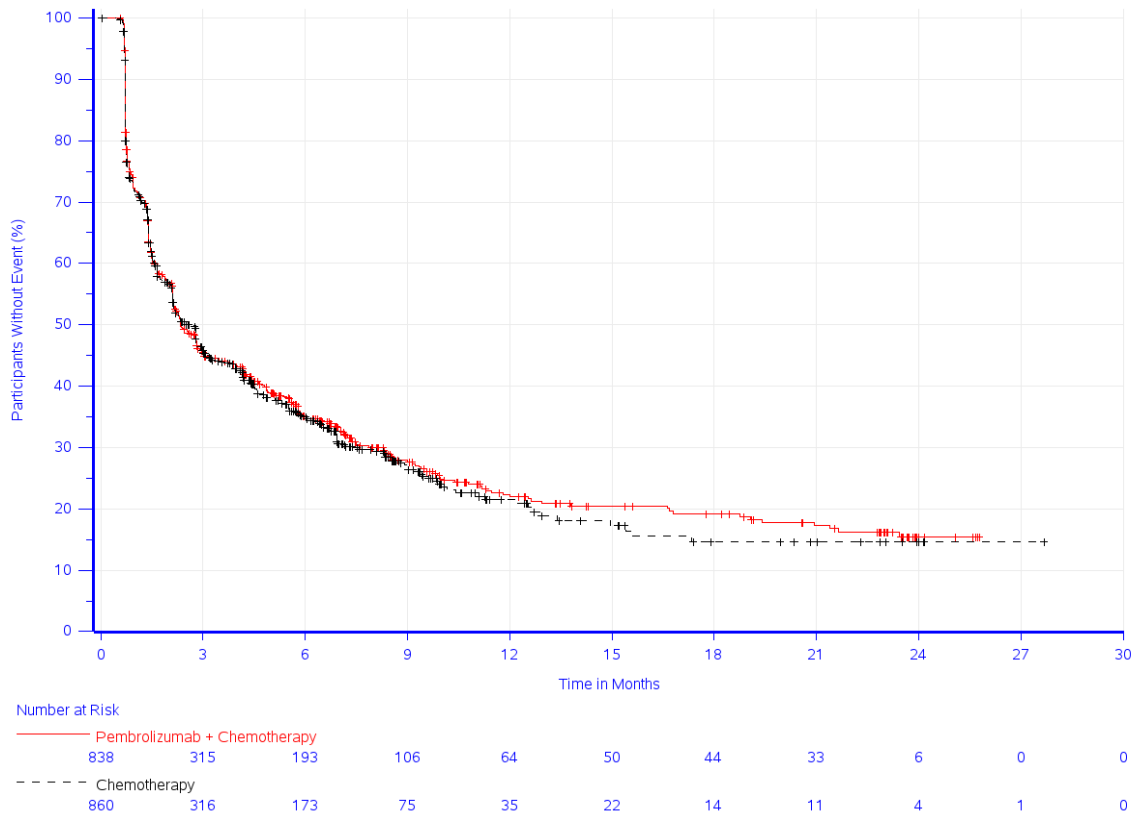


Abbildung 132: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für den Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Physical Functioning (10 points)

Abbildung 133: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Role Functioning (10 points)

Abbildung 134: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

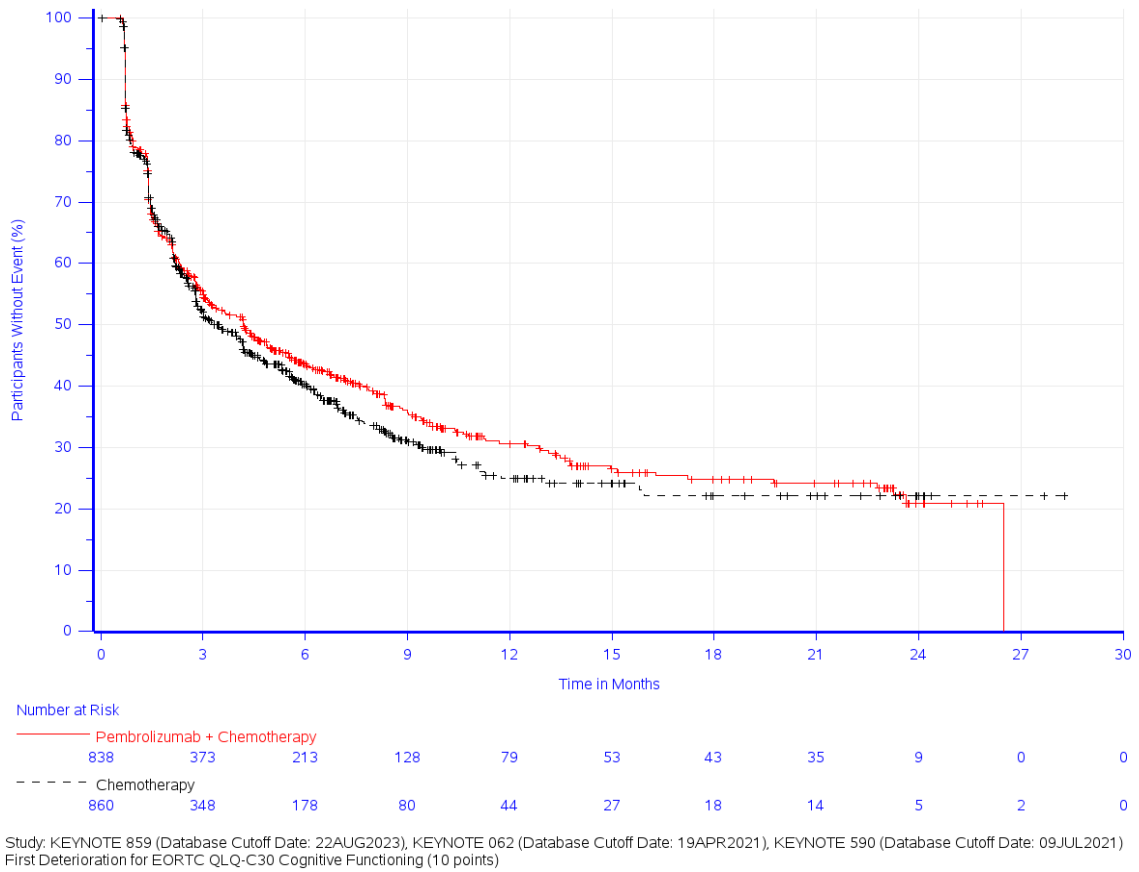
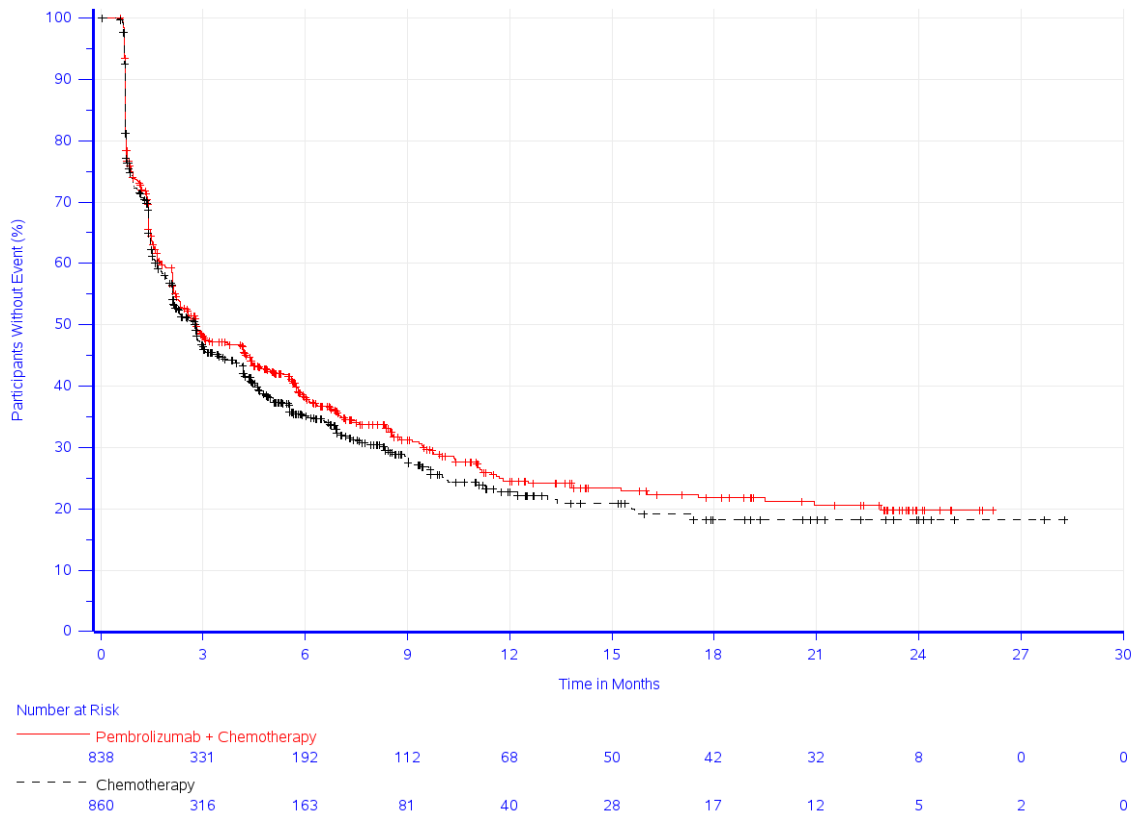


Abbildung 135: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration for EORTC QLQ-C30 Social Functioning (10 points)

Abbildung 136: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung: Kaplan-Meier-Kurve für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Anhang 4-G16: Auswertungen über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 22. August 2023 (Langzeit-Follow-Up).

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

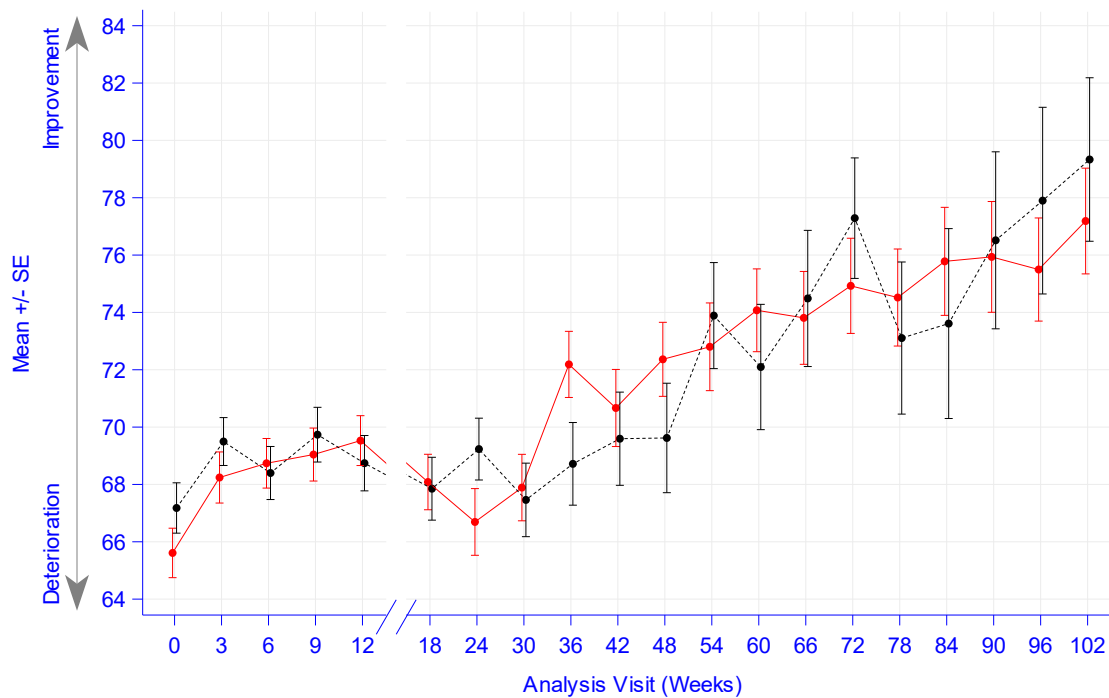
Tabelle 4G-69: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline			
N ^c		576	586
Mittelwert (SD)		65,6 (20,7)	67,2 (21,2)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3			
N ^c		529	536
Mittelwert (SD)		68,2 (20,5)	69,5 (19,3)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		499	510
Mittelwert (SD)		68,7 (19,3)	68,4 (20,9)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		449	448
Mittelwert (SD)		69,0 (19,6)	69,7 (20,2)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		463	466
Mittelwert (SD)		69,5 (18,7)	68,7 (20,8)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		382	387
Mittelwert (SD)		68,1 (18,9)	67,9 (21,6)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24			
N ^c		335	315
Mittelwert (SD)		66,7 (21,3)	69,2 (19,1)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 598	N ^b = 600
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^c		286	252
Mittelwert (SD)		67,9 (19,6)	67,5 (20,4)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 36			
N ^c		234	195
Mittelwert (SD)		72,2 (17,6)	68,7 (20,1)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42			
N ^c		200	148
Mittelwert (SD)		70,7 (19,0)	69,6 (19,8)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	70,8 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 48			
N ^c		177	110
Mittelwert (SD)		72,4 (17,2)	69,6 (20,0)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 54			
N ^c		144	90
Mittelwert (SD)		72,8 (18,4)	73,9 (17,5)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	75,0 (66,7; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	25,0; 100,0
Woche 60			
N ^c		135	66
Mittelwert (SD)		74,1 (16,8)	72,1 (17,8)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	79,2 (66,7; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	25,0; 100,0
Woche 66			
N ^c		119	65
Mittelwert (SD)		73,8 (17,7)	74,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		25,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 72			
N ^c		114	51
Mittelwert (SD)		74,9 (17,7)	77,3 (15,0)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		33,3; 100,0	50,0; 100,0
Woche 78			
N ^c		104	44
Mittelwert (SD)		74,5 (17,3)	73,1 (17,6)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)

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

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 598	N ^b = 600
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 84			
N ^c		96	36
Mittelwert (SD)		75,8 (18,5)	73,6 (19,9)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		33,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 90			
N ^c		89	33
Mittelwert (SD)		75,9 (18,2)	76,5 (17,7)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 96			
N ^c		84	23
Mittelwert (SD)		75,5 (16,5)	77,9 (15,6)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		25,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 102			
N ^c		80	25
Mittelwert (SD)		77,2 (16,5)	79,3 (14,3)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	50,0; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023			
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 4G-137: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-70: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

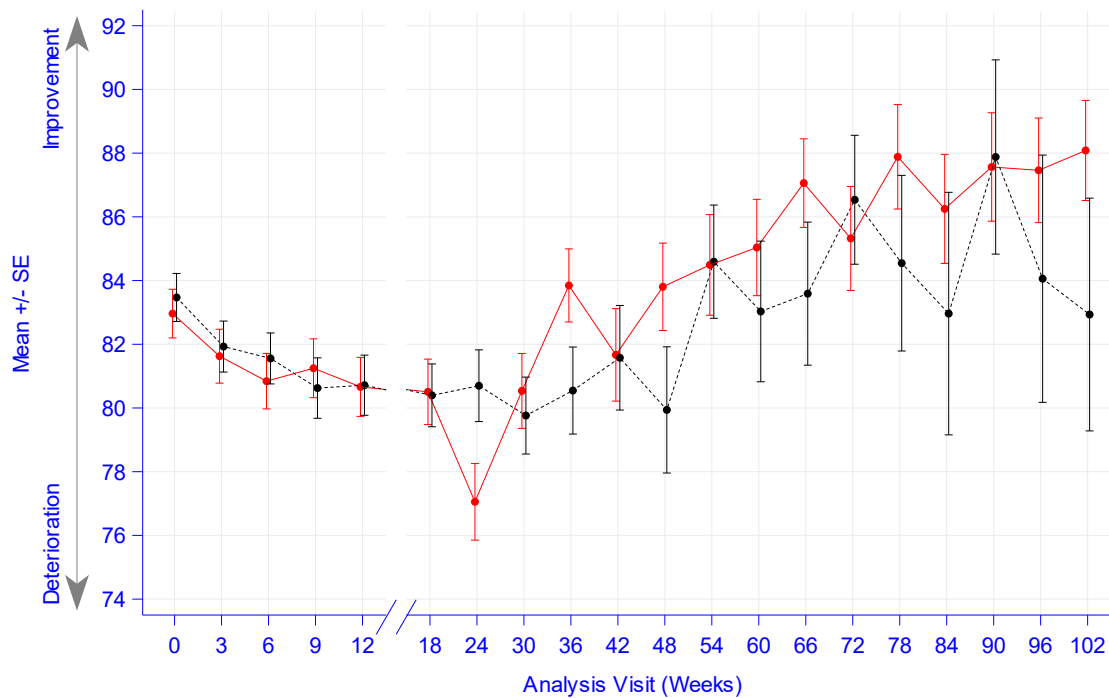
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	83,0 (18,3)	83,5 (18,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	6,7; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	81,6 (19,5)	81,9 (18,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	80,8 (19,5)	81,6 (18,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	81,2 (19,6)	80,6 (20,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	80,7 (19,9)	80,7 (20,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	80,5 (20,1)	80,4 (19,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	6,7; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	77,1 (22,0)	80,7 (20,0)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 93,3)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	80,5 (19,9)	79,8 (19,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	83,8 (17,6)	80,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 100,0)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	13,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	81,7 (20,5)	81,6 (20,0)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	83,8 (18,2)	79,9 (20,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	6,7; 100,0	13,3; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	84,5 (19,0)	84,6 (16,9)
Median (Q1; Q3)	93,3 (76,7; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	85,0 (17,6)	83,0 (17,9)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	26,7; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	87,1 (15,2)	83,6 (18,1)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	40,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	85,3 (17,4)	86,5 (14,5)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	26,7; 100,0	46,7; 100,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	87,9 (16,7)	84,5 (18,3)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 100,0)
Min, Max	20,0; 100,0	26,7; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	86,3 (16,8)	83,0 (22,8)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	6,7; 100,0
Woche 90		

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

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N ^b = 598	N ^b = 600
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	87,6 (16,1)	87,9 (17,5)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	93,3 (86,7; 100,0)
Min, Max	26,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	87,5 (15,0)	84,1 (18,6)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	40,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	88,1 (14,1)	82,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	46,7; 100,0	33,3; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy	576	529	499	449	463	382	335	286	234	200	177	144	135	119	114	104	96	89	84	80
- - - Chemotherapy	586	536	510	448	466	387	315	252	195	148	110	90	66	65	51	44	36	33	23	25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)
 EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 4G-138: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

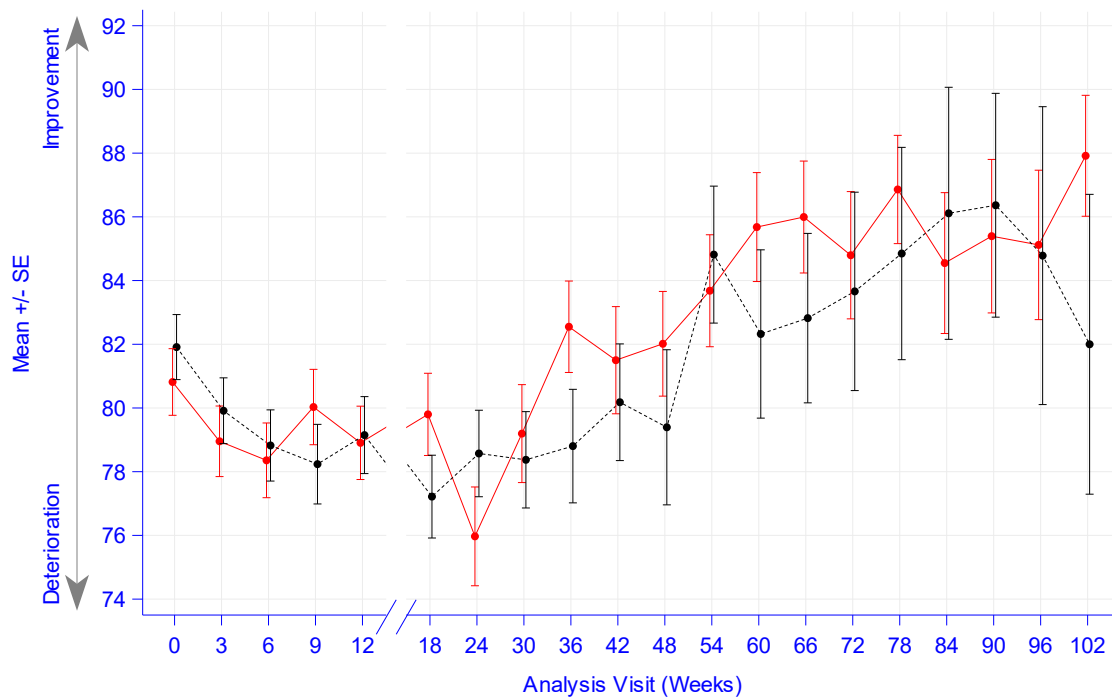
Tabelle 4G-71: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	80,8 (25,1)	81,9 (24,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	79,0 (25,5)	79,9 (23,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	78,4 (26,2)	78,8 (25,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	80,0 (25,1)	78,2 (26,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	78,9 (24,8)	79,1 (26,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	79,8 (25,2)	77,2 (25,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	76,0 (28,4)	78,6 (24,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	79,2 (26,0)	78,4 (24,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	82,5 (22,0)	78,8 (24,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	81,5 (23,8)	80,2 (22,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	82,0 (21,9)	79,4 (25,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	83,7 (21,1)	84,8 (20,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	85,7 (19,9)	82,3 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	86,0 (19,2)	82,8 (21,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	84,8 (21,3)	83,7 (22,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	86,9 (17,3)	84,8 (22,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	84,5 (21,7)	86,1 (23,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 90		

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 96		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	85,4 (22,7)	86,4 (20,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	85,1 (21,5)	84,8 (22,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	87,9 (17,0)	82,0 (23,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning

Abbildung 4G-139: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

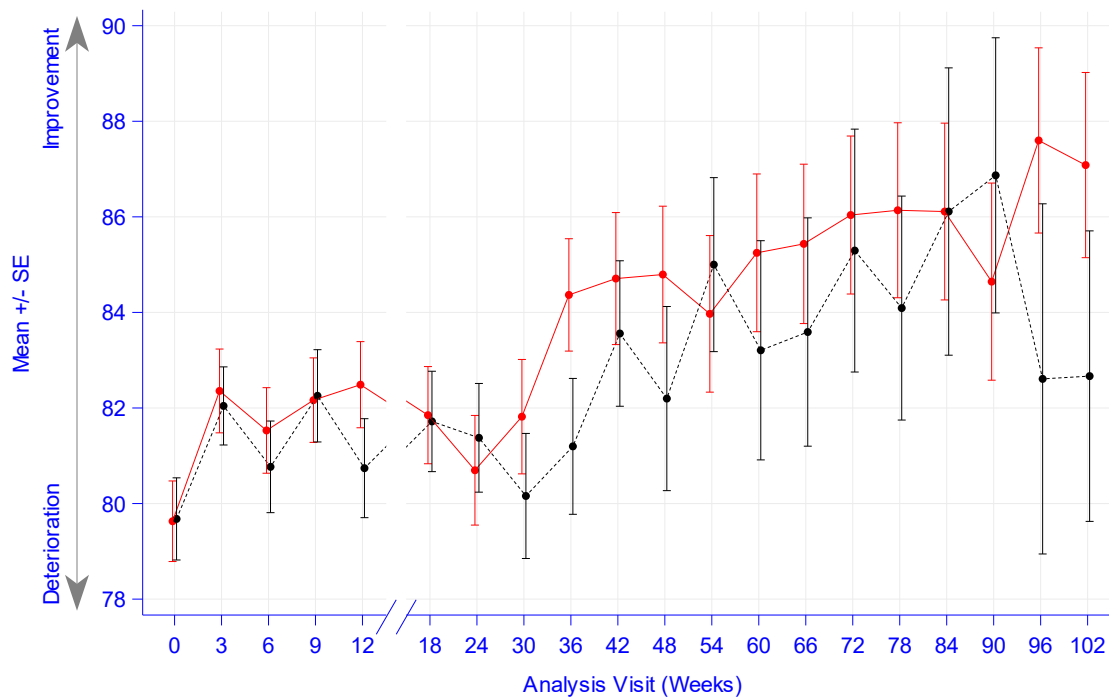
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-72: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	79,6 (20,2)	79,7 (20,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	82,4 (20,2)	82,0 (18,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	81,5 (20,0)	80,8 (21,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	82,2 (18,7)	82,3 (20,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (75,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	82,5 (19,4)	80,7 (22,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	81,8 (19,9)	81,7 (20,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	80,7 (21,0)	81,4 (20,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	8,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	81,8 (20,2)	80,2 (20,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	84,4 (18,0)	81,2 (19,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	84,7 (19,5)	83,6 (18,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	91,7 (70,8; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	84,8 (19,0)	82,2 (20,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	87,5 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	84,0 (19,7)	85,0 (17,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	85,2 (19,2)	83,2 (18,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	87,5 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	85,4 (18,2)	83,6 (19,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	8,3; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	86,0 (17,7)	85,3 (18,1)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	25,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	86,1 (18,7)	84,1 (15,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	83,3 (75,0; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	86,1 (18,1)	86,1 (18,0)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	91,7 (75,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0
Woche 90		

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
	N ^b = 598	N ^b = 600
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	84,6 (19,5)	86,9 (16,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	91,7 (75,0; 100,0)
Min, Max	25,0; 100,0	41,7; 100,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	87,6 (17,8)	82,6 (17,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	41,7; 100,0
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	87,1 (17,3)	82,7 (15,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	58,3; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

Abbildung 4G-140: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

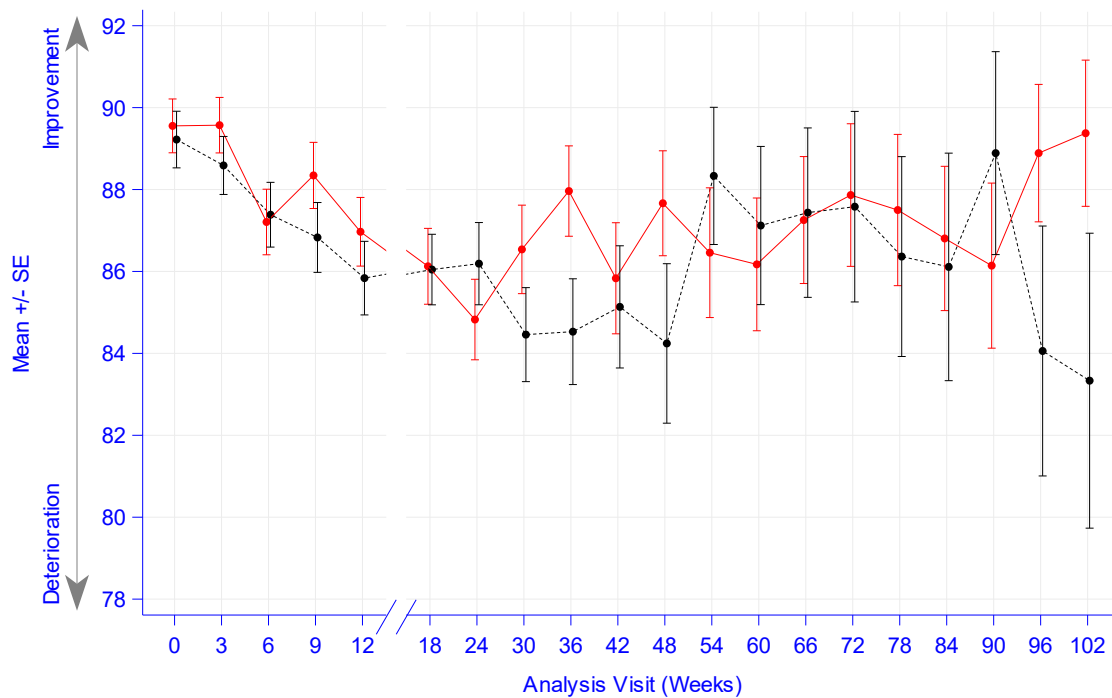
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-73: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC Funktion	QLQ-C30	Kognitive	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
			Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline				
N ^c			576	586
Mittelwert (SD)			89,6 (15,8)	89,2 (16,7)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3				
N ^c			529	536
Mittelwert (SD)			89,6 (15,6)	88,6 (16,4)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 6				
N ^c			499	510
Mittelwert (SD)			87,2 (17,9)	87,4 (17,9)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9				
N ^c			449	448
Mittelwert (SD)			88,3 (17,1)	86,8 (18,0)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12				
N ^c			463	466
Mittelwert (SD)			87,0 (18,0)	85,8 (19,4)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18				
N ^c			382	387
Mittelwert (SD)			86,1 (18,1)	86,0 (16,9)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (83,3; 100,0)
Min, Max			16,7; 100,0	16,7; 100,0
Woche 24				
N ^c			335	315
Mittelwert (SD)			84,8 (18,0)	86,2 (17,8)
Median (Q1; Q3)			83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30				
N ^c			286	252
Mittelwert (SD)			86,5 (18,3)	84,5 (18,2)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 36				
N ^c			234	195

EORTC Funktion	QLQ-C30	Kognitive	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
			Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
			N ^b = 598	N ^b = 600
Mittelwert (SD)			88,0 (16,9)	84,5 (18,0)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 42				
N ^c			200	148
Mittelwert (SD)			85,8 (19,2)	85,1 (18,1)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 48				
N ^c			177	110
Mittelwert (SD)			87,7 (17,0)	84,2 (20,4)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54				
N ^c			144	90
Mittelwert (SD)			86,5 (19,0)	88,3 (15,9)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			16,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 60				
N ^c			135	66
Mittelwert (SD)			86,2 (18,8)	87,1 (15,7)
Median (Q1; Q3)			100,0 (66,7; 100,0)	91,7 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 66				
N ^c			119	65
Mittelwert (SD)			87,3 (16,9)	87,4 (16,7)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 72				
N ^c			114	51
Mittelwert (SD)			87,9 (18,6)	87,6 (16,6)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 78				
N ^c			104	44
Mittelwert (SD)			87,5 (18,8)	86,4 (16,2)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 84				
N ^c			96	36
Mittelwert (SD)			86,8 (17,3)	86,1 (16,7)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	91,7 (75,0; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	50,0; 100,0
Woche 90				
N ^c			89	33
Mittelwert (SD)			86,1 (19,0)	88,9 (14,2)

EORTC Funktion	QLQ-C30	Kognitive	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
			Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
			N ^b = 598	N ^b = 600
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	66,7; 100,0
Woche 96				
N ^c			84	23
Mittelwert (SD)			88,9 (15,4)	84,1 (14,6)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	66,7; 100,0
Woche 102				
N ^c			80	25
Mittelwert (SD)			89,4 (16,0)	83,3 (18,0)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	33,3; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023				
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1				
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt				
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung				



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

- - - Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 4G-141: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

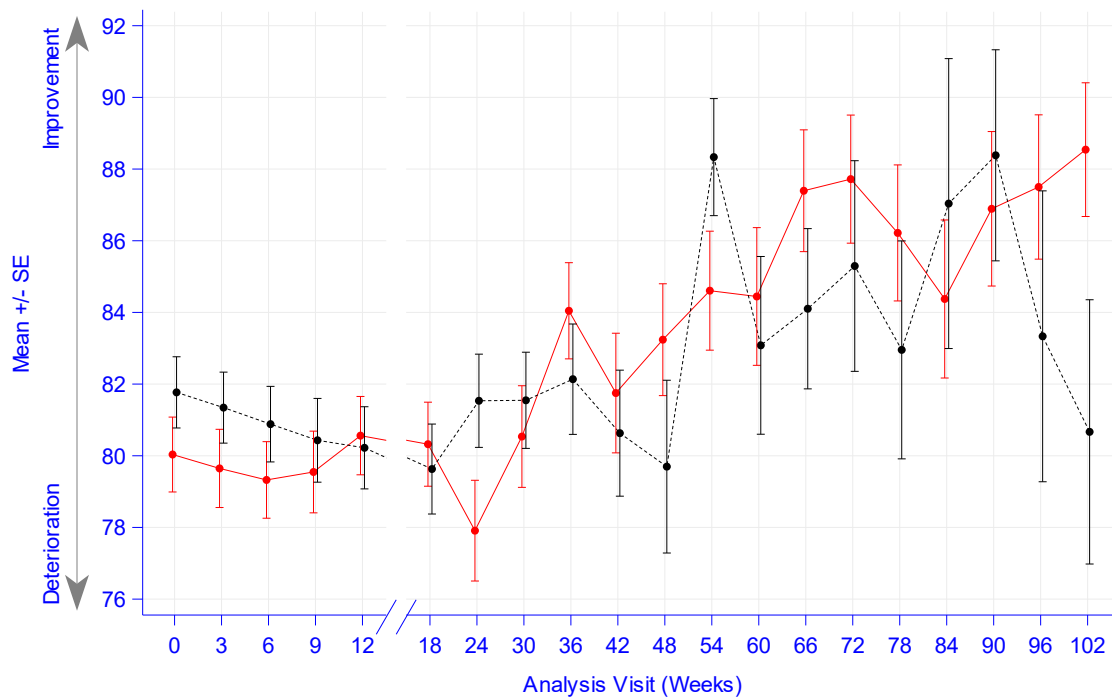
Tabelle 4G-74: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Baseline		
N ^c	576	586
Mittelwert (SD)	80,0 (25,1)	81,8 (24,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	529	536
Mittelwert (SD)	79,6 (25,1)	81,3 (22,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	499	510
Mittelwert (SD)	79,3 (23,9)	80,9 (23,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	449	448
Mittelwert (SD)	79,5 (24,2)	80,4 (24,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	463	466
Mittelwert (SD)	80,6 (23,5)	80,2 (24,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	382	387
Mittelwert (SD)	80,3 (22,9)	79,6 (24,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	335	315
Mittelwert (SD)	77,9 (25,7)	81,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	286	252
Mittelwert (SD)	80,5 (24,0)	81,5 (21,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 36		
N ^c	234	195
Mittelwert (SD)	84,0 (20,5)	82,1 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	200	148
Mittelwert (SD)	81,8 (23,6)	80,6 (21,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 48		
N ^c	177	110
Mittelwert (SD)	83,2 (20,8)	79,7 (25,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 54		
N ^c	144	90
Mittelwert (SD)	84,6 (19,9)	88,3 (15,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 60		
N ^c	135	66
Mittelwert (SD)	84,4 (22,3)	83,1 (20,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 66		
N ^c	119	65
Mittelwert (SD)	87,4 (18,5)	84,1 (18,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 72		
N ^c	114	51
Mittelwert (SD)	87,7 (19,1)	85,3 (21,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
Woche 78		
N ^c	104	44
Mittelwert (SD)	86,2 (19,4)	83,0 (20,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0
Woche 84		
N ^c	96	36
Mittelwert (SD)	84,4 (21,6)	87,0 (24,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 90		

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE 859 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 598	Chemotherapie N ^b = 600
Woche 96		
N ^c	89	33
Mittelwert (SD)	86,9 (20,3)	88,4 (16,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 96		
N ^c	84	23
Mittelwert (SD)	87,5 (18,5)	83,3 (19,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 102		
N ^c	80	25
Mittelwert (SD)	88,5 (16,7)	80,7 (18,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
a: Datenschnitt: 22. August 2023		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

576 529 499 449 463 382 335 286 234 200 177 144 135 119 114 104 96 89 84 80

..... Chemotherapy

586 536 510 448 466 387 315 252 195 148 110 90 66 65 51 44 36 33 23 25

Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 4G-142: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 859)

Anhang 4-G17: Auswertungen über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

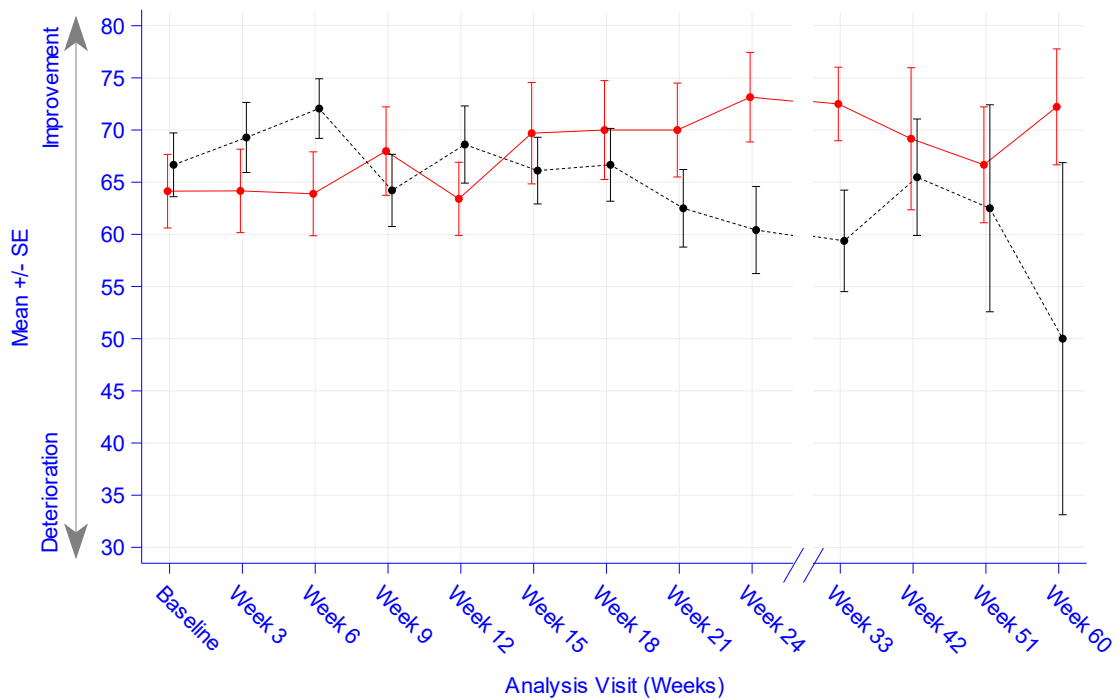
Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4G-75: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline			
N ^c		33	40
Mittelwert (SD)		64,1 (20,3)	66,7 (19,3)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		16,7; 100,0	16,7; 91,7
Woche 3			
N ^c		30	35
Mittelwert (SD)		64,2 (21,9)	69,3 (19,9)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 6			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		63,9 (22,0)	72,1 (16,7)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max		8,3; 100,0	25,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		19	34
Mittelwert (SD)		68,0 (18,5)	64,2 (20,2)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		33,3; 100,0	16,7; 100,0
Woche 12			
N ^c		23	30
Mittelwert (SD)		63,4 (16,8)	68,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)		58,3 (50,0; 75,0)	75,0 (50,0; 83,3)
Min, Max		41,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 15			
N ^c		22	30
Mittelwert (SD)		69,7 (22,8)	66,1 (17,5)
Median (Q1; Q3)		70,8 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		25,0; 100,0	16,7; 83,3
Woche 18			
N ^c		20	26
Mittelwert (SD)		70,0 (21,2)	66,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)		75,0 (54,2; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
		N ^b = 35	N ^b = 40
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 21			
N ^c		20	24
Mittelwert (SD)		70,0 (20,1)	62,5 (18,2)
Median (Q1; Q3)		70,8 (66,7; 83,3)	62,5 (50,0; 70,8)
Min, Max		25,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 24			
N ^c		18	24
Mittelwert (SD)		73,1 (18,2)	60,4 (20,4)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	50,0 (41,7; 83,3)
Min, Max		25,0; 100,0	25,0; 100,0
Woche 33			
N ^c		10	16
Mittelwert (SD)		72,5 (11,1)	59,4 (19,5)
Median (Q1; Q3)		70,8 (66,7; 83,3)	62,5 (50,0; 75,0)
Min, Max		50,0; 83,3	16,7; 83,3
Woche 42			
N ^c		10	7
Mittelwert (SD)		69,2 (21,5)	65,5 (14,8)
Median (Q1; Q3)		79,2 (66,7; 83,3)	58,3 (50,0; 83,3)
Min, Max		16,7; 83,3	50,0; 83,3
Woche 51			
N ^c		9	4
Mittelwert (SD)		66,7 (16,7)	62,5 (19,8)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	62,5 (45,8; 79,2)
Min, Max		33,3; 83,3	41,7; 83,3
Woche 60			
N ^c		3	5
Mittelwert (SD)		72,2 (9,6)	50,0 (37,7)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 83,3)	41,7 (33,3; 83,3)
Min, Max		66,7; 83,3	0,0; 91,7
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021			
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung			



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

..... Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

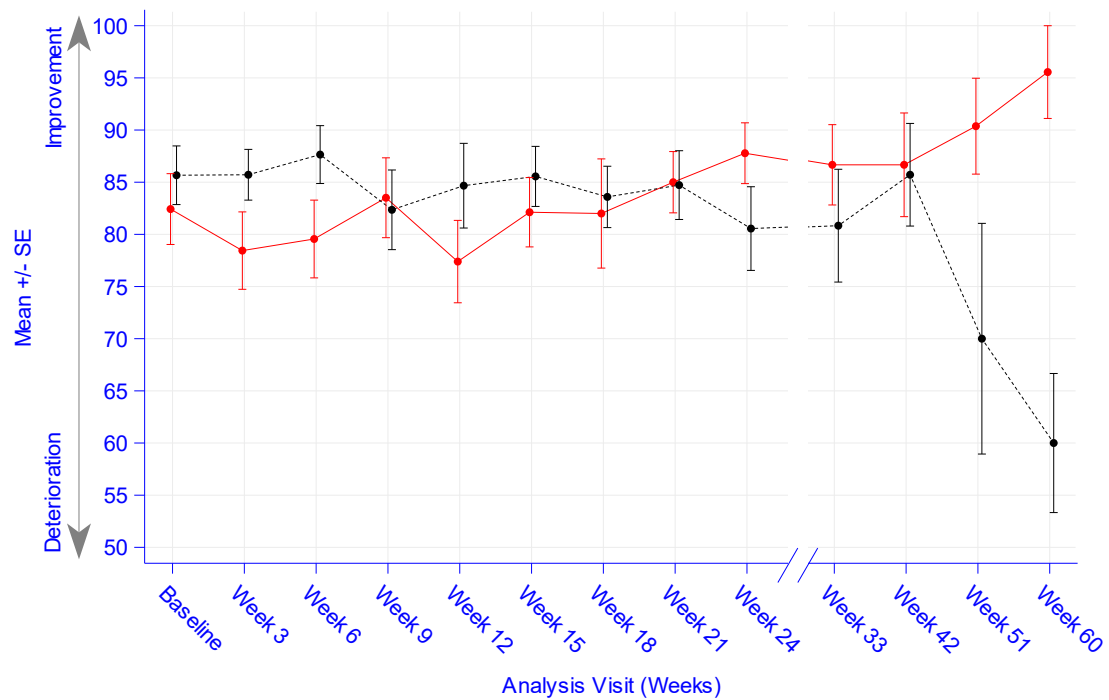
Abbildung 4G-143: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-76: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	82,4 (19,5)	85,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 100,0)
Min, Max	26,7; 100,0	20,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	78,4 (20,3)	85,7 (14,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (60,0; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	40,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	79,6 (20,4)	87,6 (16,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	93,3 (86,7; 100,0)
Min, Max	6,7; 100,0	40,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	83,5 (16,7)	82,4 (22,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 100,0)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	53,3; 100,0	20,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	77,4 (18,9)	84,7 (22,2)
Median (Q1; Q3)	80,0 (66,7; 93,3)	90,0 (80,0; 100,0)
Min, Max	20,0; 100,0	20,0; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	82,1 (15,6)	85,6 (15,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	86,7 (80,0; 100,0)
Min, Max	46,7; 100,0	40,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	82,0 (23,4)	83,6 (15,0)
Median (Q1; Q3)	86,7 (76,7; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	53,3; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	85,0 (13,1)	84,7 (16,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	60,0; 100,0	46,7; 100,0

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	87,8 (12,4)	80,6 (19,7)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80,0; 100,0)	83,3 (70,0; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	40,0; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	86,7 (12,2)	80,8 (21,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (66,7; 96,7)
Min, Max	66,7; 100,0	20,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	86,7 (15,7)	85,7 (13,0)
Median (Q1; Q3)	90,0 (80,0; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	60,0; 100,0	66,7; 100,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	90,4 (13,8)	70,0 (22,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (86,7; 100,0)	63,3 (53,3; 86,7)
Min, Max	60,0; 100,0	53,3; 100,0
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	95,6 (7,7)	60,0 (14,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (86,7; 100,0)	60,0 (53,3; 66,7)
Min, Max	86,7; 100,0	40,0; 80,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	Baseline	Week 3	Week 6	Week 9	Week 12	Week 15	Week 18	Week 21	Week 24	Week 33	Week 42	Week 51	Week 60
— Pembrolizumab + Chemotherapy	33	30	30	19	23	22	20	20	18	10	10	9	3
- - - Chemotherapy	40	35	34	34	30	30	26	24	24	16	7	4	5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

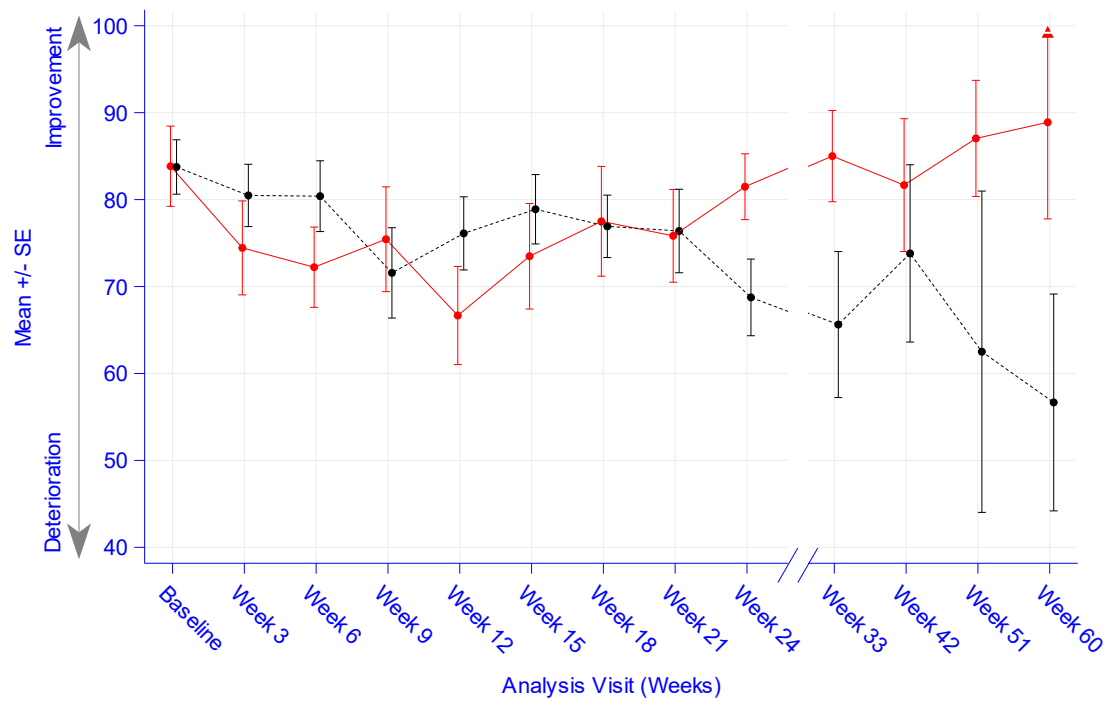
Abbildung 4G-144: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-77: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	83,8 (26,5)	83,8 (19,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	91,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	74,4 (29,6)	80,5 (21,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (50,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	72,2 (25,3)	80,4 (23,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	75,4 (26,3)	71,6 (30,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50,0; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	66,7 (27,1)	76,1 (23,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	73,5 (28,5)	78,9 (21,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	77,5 (28,2)	76,9 (18,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	75,8 (23,9)	76,4 (23,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	81,5 (16,1)	68,8 (21,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 91,7)
Min, Max	50,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	85,0 (16,6)	65,6 (33,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	66,7 (41,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	81,7 (24,2)	73,8 (27,0)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	87,0 (20,0)	62,5 (37,0)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	66,7 (33,3; 91,7)
Min, Max	50,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	88,9 (19,2)	56,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt</p> <p>CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung</p>		



Number of participants

	Baseline	Week 3	Week 6	Week 9	Week 12	Week 15	Week 18	Week 21	Week 24	Week 33	Week 42	Week 51	Week 60
Pembrolizumab + Chemotherapy	33	30	30	19	23	22	20	20	18	10	10	9	3
Chemotherapy	40	35	34	34	30	30	26	24	24	16	7	4	5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
EORTC QLQ-C30 Role Functioning

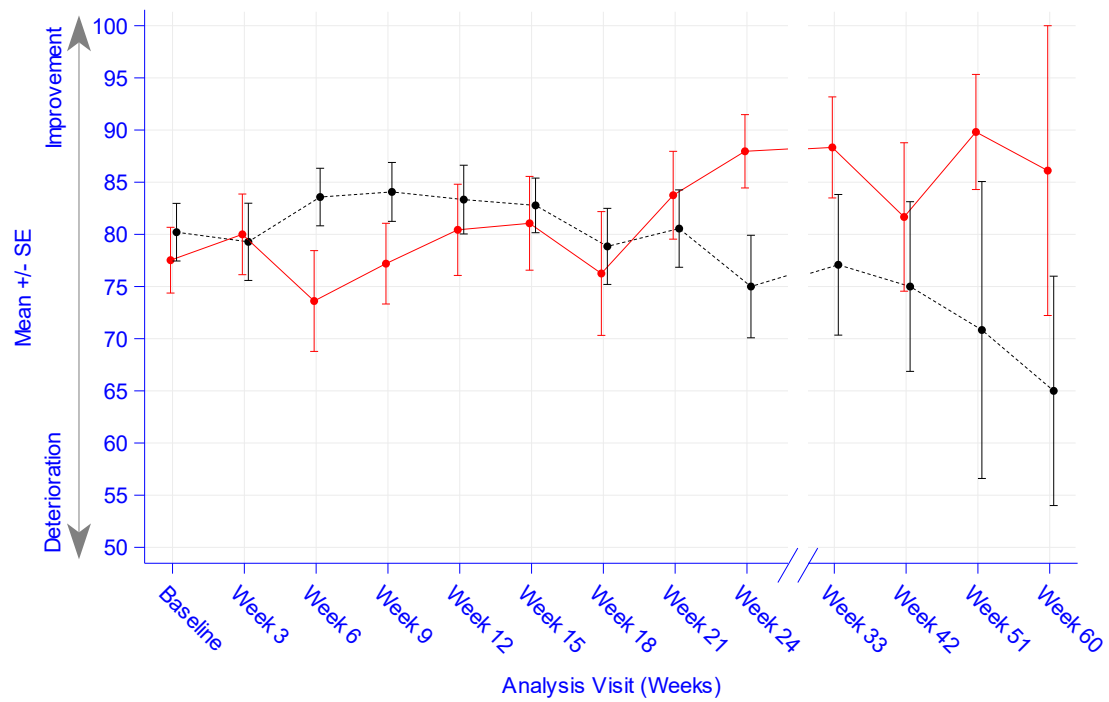
Abbildung 4G-145: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC-QLQ-C30: Funktionskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-78: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	77,5 (18,1)	80,2 (17,5)
Median (Q1; Q3)	75,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	41,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	80,0 (21,2)	79,3 (21,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	25,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	73,6 (26,5)	83,6 (16,1)
Median (Q1; Q3)	75,0 (66,7; 91,7)	87,5 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	77,2 (16,9)	84,1 (16,5)
Median (Q1; Q3)	75,0 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	41,7; 100,0	50,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	80,4 (21,0)	83,3 (18,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	87,5 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	81,1 (21,1)	82,8 (14,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	58,3; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	76,3 (26,5)	78,8 (18,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (62,5; 100,0)	75,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	41,7; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	83,8 (18,8)	80,6 (18,2)
Median (Q1; Q3)	95,8 (66,7; 100,0)	87,5 (66,7; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	41,7; 100,0

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	88,0 (14,9)	75,0 (24,1)
Median (Q1; Q3)	95,8 (75,0; 100,0)	79,2 (62,5; 95,8)
Min, Max	50,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	88,3 (15,3)	77,1 (27,0)
Median (Q1; Q3)	95,8 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	58,3; 100,0	25,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	81,7 (22,5)	75,0 (21,5)
Median (Q1; Q3)	87,5 (83,3; 100,0)	66,7 (58,3; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	50,0; 100,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	89,8 (16,6)	70,8 (28,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	75,0 (50,0; 91,7)
Min, Max	50,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	86,1 (24,1)	65,0 (24,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (58,3; 100,0)	66,7 (41,7; 75,0)
Min, Max	58,3; 100,0	41,7; 100,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	Baseline	Week 3	Week 6	Week 9	Week 12	Week 15	Week 18	Week 21	Week 24	Week 33	Week 42	Week 51	Week 60
— Pembrolizumab + Chemotherapy	33	30	30	19	23	22	20	20	18	10	10	9	3
- - - Chemotherapy	40	35	34	34	30	30	26	24	24	16	7	4	5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

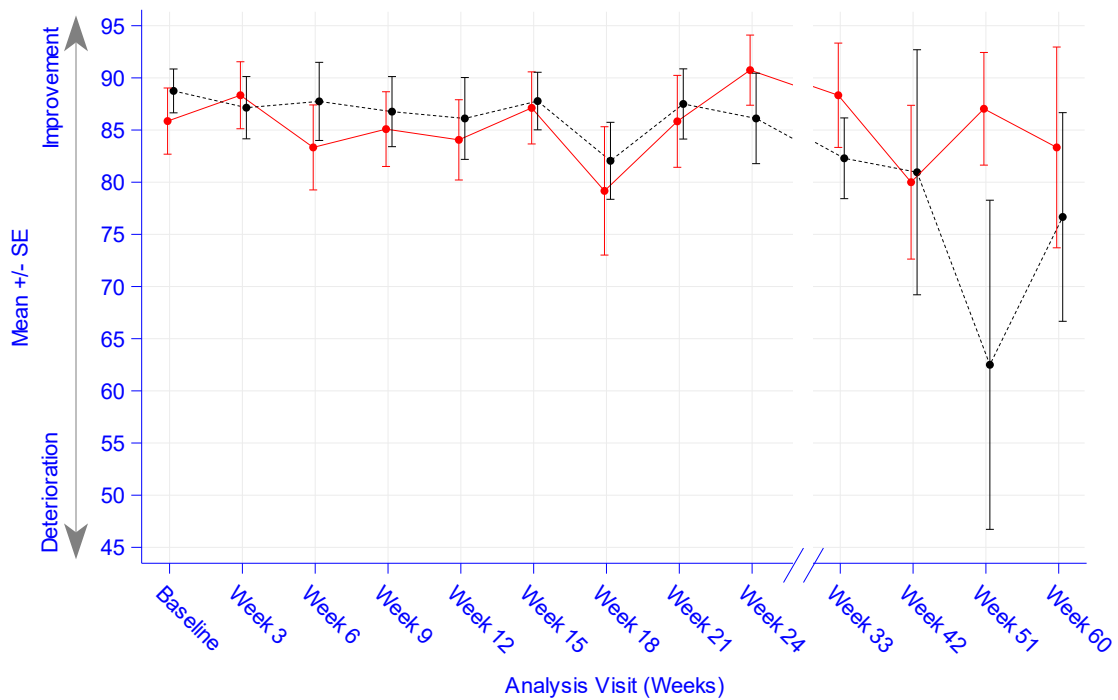
Abbildung 4G-146: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-79: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline		
N ^c	33	40
Mittelwert (SD)	85,9 (18,2)	88,8 (13,3)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	91,7 (83,3; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	50,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	30	35
Mittelwert (SD)	88,3 (17,6)	87,1 (17,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 6		
N ^c	30	34
Mittelwert (SD)	83,3 (22,3)	87,7 (21,8)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	19	34
Mittelwert (SD)	85,1 (15,6)	86,8 (19,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 12		
N ^c	23	30
Mittelwert (SD)	84,1 (18,4)	86,1 (21,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0
Woche 15		
N ^c	22	30
Mittelwert (SD)	87,1 (16,2)	87,8 (15,1)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	50,0; 100,0	50,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	20	26
Mittelwert (SD)	79,2 (27,5)	82,1 (18,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0
Woche 21		
N ^c	20	24
Mittelwert (SD)	85,8 (19,7)	87,5 (16,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	50,0; 100,0

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24		
N ^c	18	24
Mittelwert (SD)	90,7 (14,3)	86,1 (21,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0
Woche 33		
N ^c	10	16
Mittelwert (SD)	88,3 (15,8)	82,3 (15,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Woche 42		
N ^c	10	7
Mittelwert (SD)	80,0 (23,3)	81,0 (31,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0
Woche 51		
N ^c	9	4
Mittelwert (SD)	87,0 (16,2)	62,5 (31,5)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	75,0 (41,7; 83,3)
Min, Max	66,7; 100,0	16,7; 83,3
Woche 60		
N ^c	3	5
Mittelwert (SD)	83,3 (16,7)	76,7 (22,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	66,7; 100,0	50,0; 100,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021		
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

— Pembrolizumab + Chemotherapy

33 30 30 19 23 22 20 20 18 10 10 9 3

----- Chemotherapy

40 35 34 34 30 30 26 24 24 16 7 4 5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

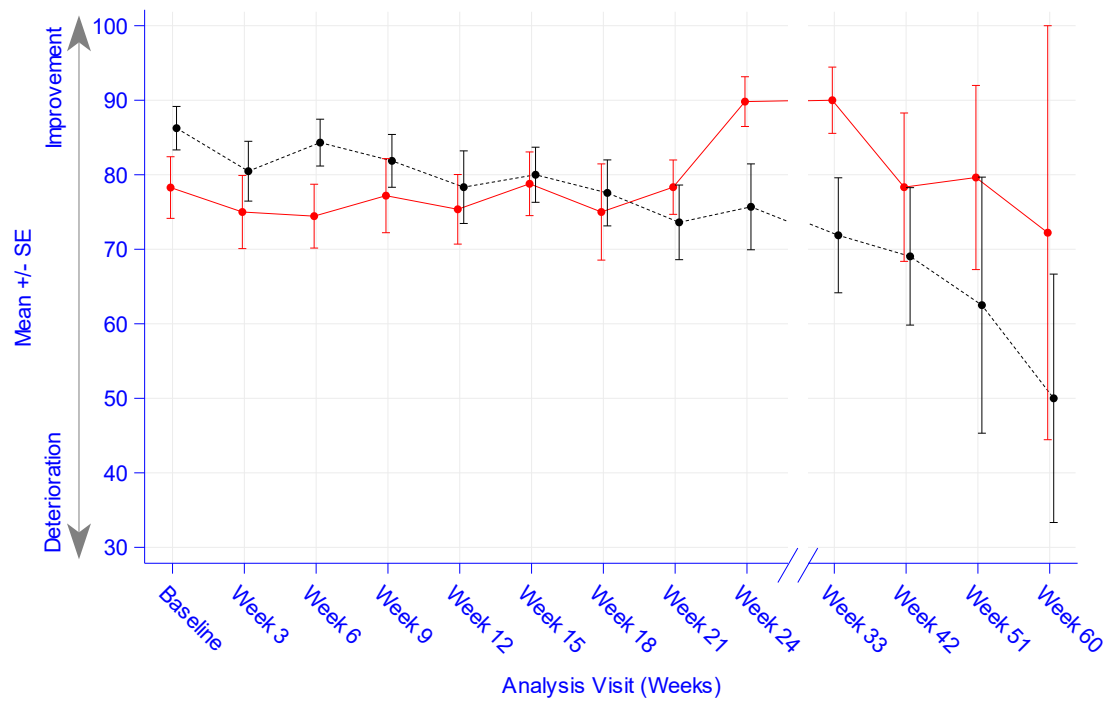
Abbildung 4G-147: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-80: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

EORTC QLQ-C30 Funktion	Soziale	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Baseline			
N ^c		33	40
Mittelwert (SD)		78,3 (23,7)	86,3 (18,4)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 3			
N ^c		30	35
Mittelwert (SD)		75,0 (26,9)	80,5 (23,7)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		30	34
Mittelwert (SD)		74,4 (23,5)	84,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 9			
N ^c		19	34
Mittelwert (SD)		77,2 (21,7)	81,9 (20,7)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 12			
N ^c		23	30
Mittelwert (SD)		75,4 (22,4)	78,3 (26,7)
Median (Q1; Q3)		66,7 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		33,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 15			
N ^c		22	30
Mittelwert (SD)		78,8 (20,0)	80,0 (20,2)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		50,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 18			
N ^c		20	26
Mittelwert (SD)		75,0 (28,9)	77,6 (22,6)
Median (Q1; Q3)		83,3 (58,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 21			
N ^c		20	24
Mittelwert (SD)		78,3 (16,3)	73,6 (24,5)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 91,7)	75,0 (50,0; 100,0)
Min, Max		50,0; 100,0	33,3; 100,0

EORTC Funktion	QLQ-C30	Soziale	Studie: KEYNOTE 590 ^a	
			Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 35	Chemotherapie N ^b = 40
Woche 24				
N ^c			18	24
Mittelwert (SD)			89,8 (14,2)	75,7 (28,2)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (58,3; 100,0)
Min, Max			66,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 33				
N ^c			10	16
Mittelwert (SD)			90,0 (14,1)	71,9 (30,9)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)
Min, Max			66,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42				
N ^c			10	7
Mittelwert (SD)			78,3 (31,5)	69,0 (24,4)
Median (Q1; Q3)			100,0 (33,3; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max			33,3; 100,0	33,3; 100,0
Woche 51				
N ^c			9	4
Mittelwert (SD)			79,6 (37,1)	62,5 (34,4)
Median (Q1; Q3)			100,0 (83,3; 100,0)	58,3 (33,3; 91,7)
Min, Max			0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 60				
N ^c			3	5
Mittelwert (SD)			72,2 (48,1)	50,0 (37,3)
Median (Q1; Q3)			100,0 (16,7; 100,0)	50,0 (33,3; 66,7)
Min, Max			16,7; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021				
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1				
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt				
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung				



Number of participants

	Baseline	Week 3	Week 6	Week 9	Week 12	Week 15	Week 18	Week 21	Week 24	Week 33	Week 42	Week 51	Week 60
— Pembrolizumab + Chemotherapy	33	30	30	19	23	22	20	20	18	10	10	9	3
- - - Chemotherapy	40	35	34	34	30	30	26	24	24	16	7	4	5

Study: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 4G-148: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 590)

Anhang 4-G18: Auswertungen über den Studienverlauf für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 die Auswertungen über den Studienverlauf des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

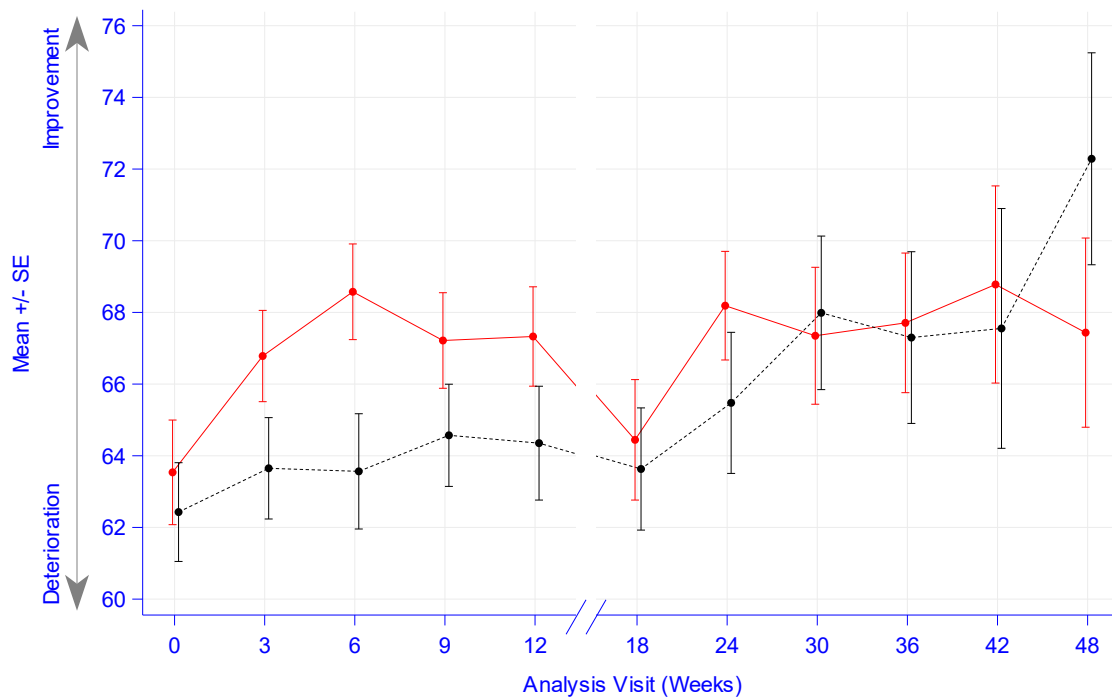
Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19. April 2021 (Langzeit-Follow-Up).

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus

Tabelle 4G-81: Auswertung über den Studienverlauf des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	63,5 (22,1)	62,4 (21,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	66,8 (18,7)	63,7 (21,0)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	68,6 (17,9)	63,6 (21,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	25,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	67,2 (18,0)	64,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 75,0)
Min, Max	8,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	67,3 (19,1)	64,4 (21,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	8,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	64,4 (20,6)	63,6 (20,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	68,2 (17,0)	65,5 (20,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)

EORTC QLQ-C30 Gesundheitsstatus	Globaler	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie
Min, Max		N ^b = 245 16,7; 100,0	N ^b = 243 0,0; 100,0
Woche 30			
N ^c		110	82
Mittelwert (SD)		67,3 (20,0)	68,0 (19,4)
Median (Q1; Q3)		66,7 (50,0; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 36			
N ^c		96	66
Mittelwert (SD)		67,7 (19,1)	67,3 (19,5)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 42			
N ^c		71	47
Mittelwert (SD)		68,8 (23,2)	67,6 (22,9)
Median (Q1; Q3)		75,0 (66,7; 83,3)	75,0 (50,0; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 48			
N ^c		65	43
Mittelwert (SD)		67,4 (21,3)	72,3 (19,4)
Median (Q1; Q3)		66,7 (58,3; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021			
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1			
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt			
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung			



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
 EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL

Abbildung 4G-149: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

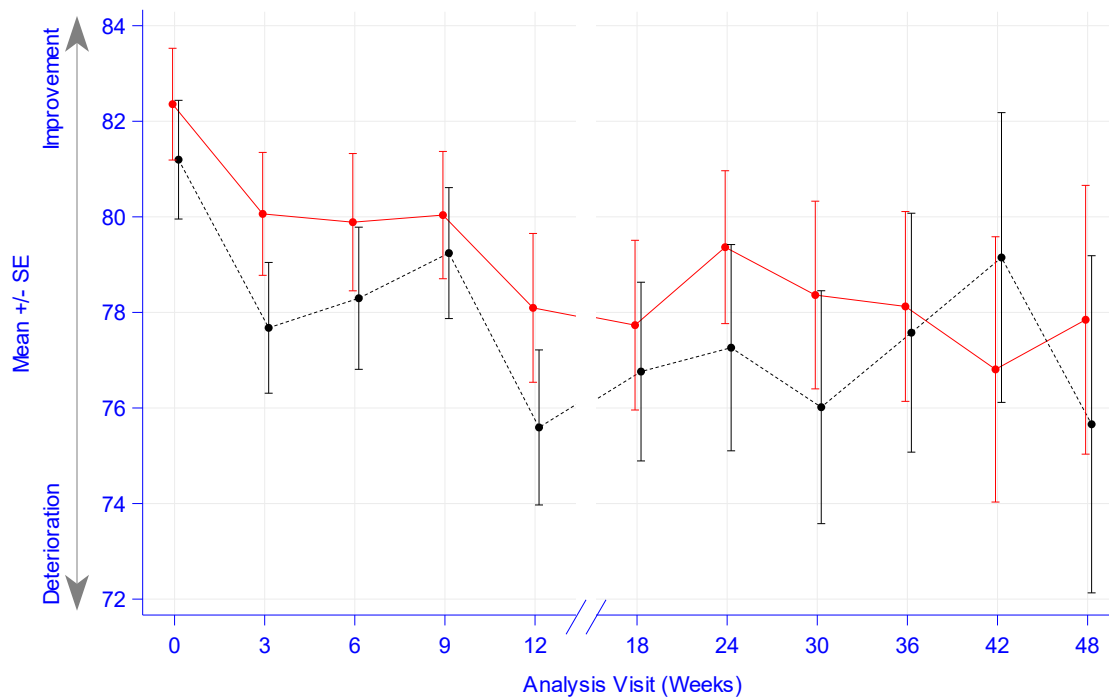
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-82: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	82,4 (17,7)	81,2 (19,0)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100,0)	86,7 (73,3; 100,0)
Min, Max	6,7; 100,0	13,3; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	80,1 (18,9)	77,7 (20,3)
Median (Q1; Q3)	80,0 (73,3; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	13,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	79,9 (19,2)	78,3 (20,0)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	80,0 (73,3; 93,3)
Min, Max	13,3; 100,0	6,7; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	80,0 (18,0)	79,2 (17,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100,0	20,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	78,1 (21,4)	75,6 (21,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	77,7 (21,7)	76,8 (22,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	6,7; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	79,4 (18,0)	77,3 (22,8)
Median (Q1; Q3)	80,0 (73,3; 93,3)	83,3 (66,7; 93,3)
Min, Max	13,3; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	78,4 (20,6)	76,0 (22,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	78,1 (19,5)	77,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	80,0 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	76,8 (23,4)	79,1 (20,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	77,8 (22,7)	75,7 (23,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 93,3)	86,7 (60,0; 93,3)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS ≥ 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning

Abbildung 4G-150: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

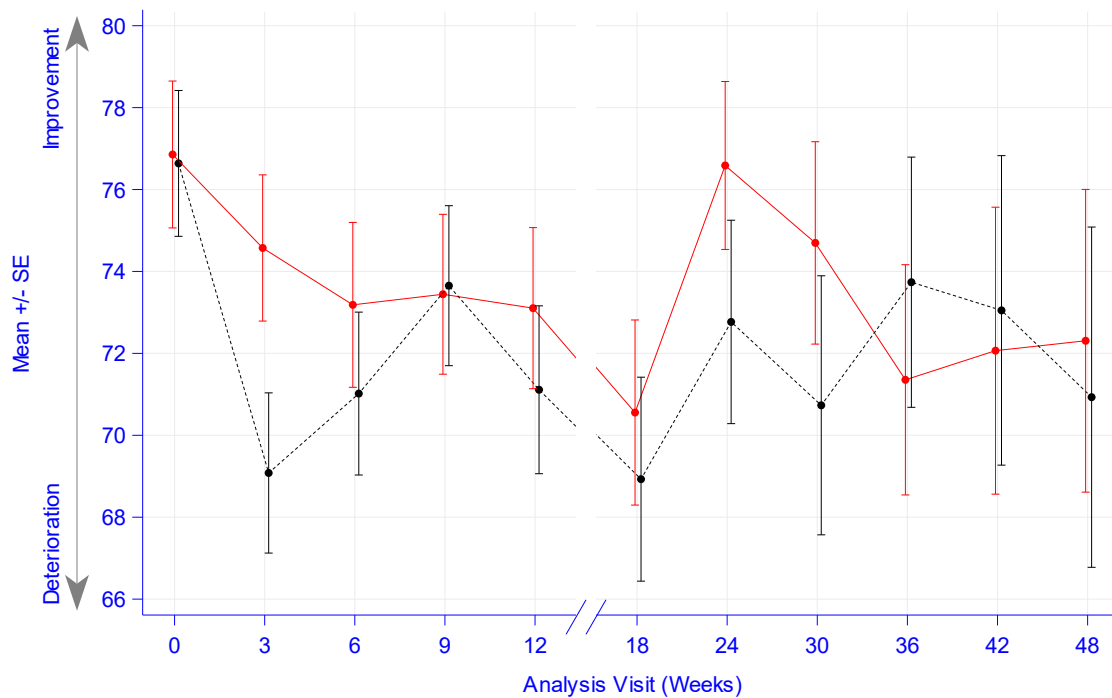
EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-83: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	76,9 (27,1)	76,6 (27,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	74,6 (26,2)	69,1 (29,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	73,2 (26,9)	71,0 (26,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	73,4 (26,3)	73,7 (25,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	73,1 (27,0)	71,1 (27,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	70,6 (27,7)	68,9 (29,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50,0; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	76,6 (23,0)	72,8 (26,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	74,7 (25,9)	70,7 (28,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50,0; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	71,4 (27,5)	73,7 (24,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	72,1 (29,5)	73,0 (25,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	72,3 (29,8)	70,9 (27,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (50,0; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Role Functioning

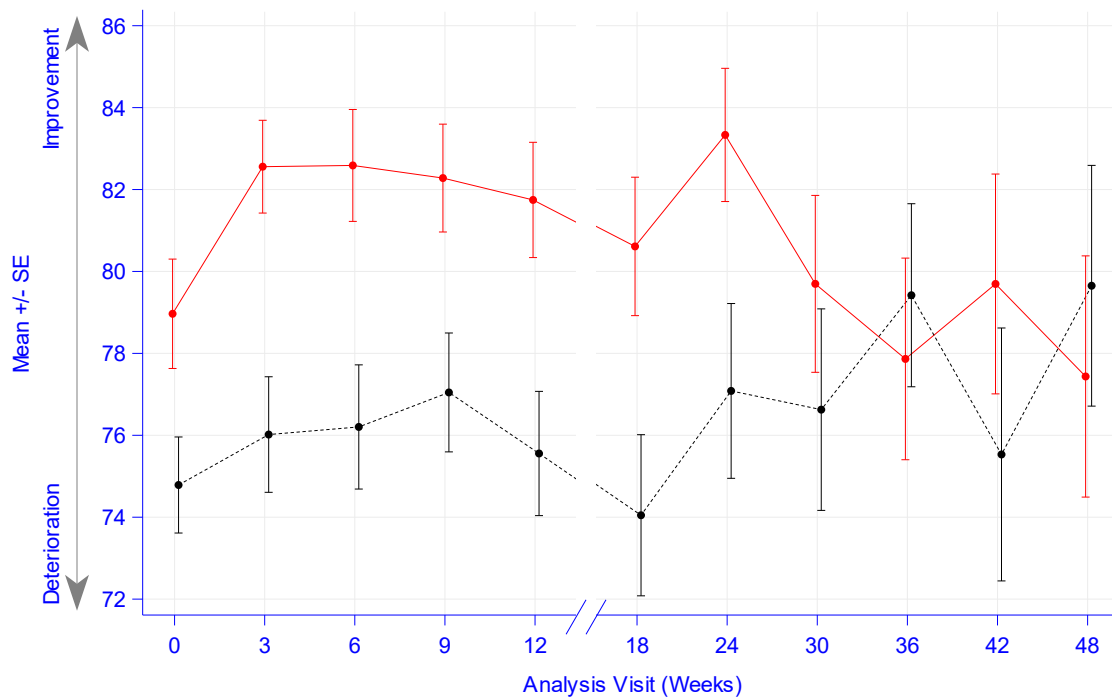
Abbildung 4G-151: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-84: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	79,0 (20,2)	74,8 (17,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	82,6 (16,6)	76,0 (21,0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	82,6 (18,3)	76,2 (20,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	82,3 (17,8)	77,0 (18,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	81,7 (19,3)	75,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	80,6 (20,7)	74,0 (23,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	83,3 (18,3)	77,1 (22,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	79,7 (22,6)	76,6 (22,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	79,2 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	77,9 (24,1)	79,4 (18,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	79,7 (22,6)	75,5 (21,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	75,0 (66,7; 91,7)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	77,4 (23,7)	79,7 (19,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	25,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning

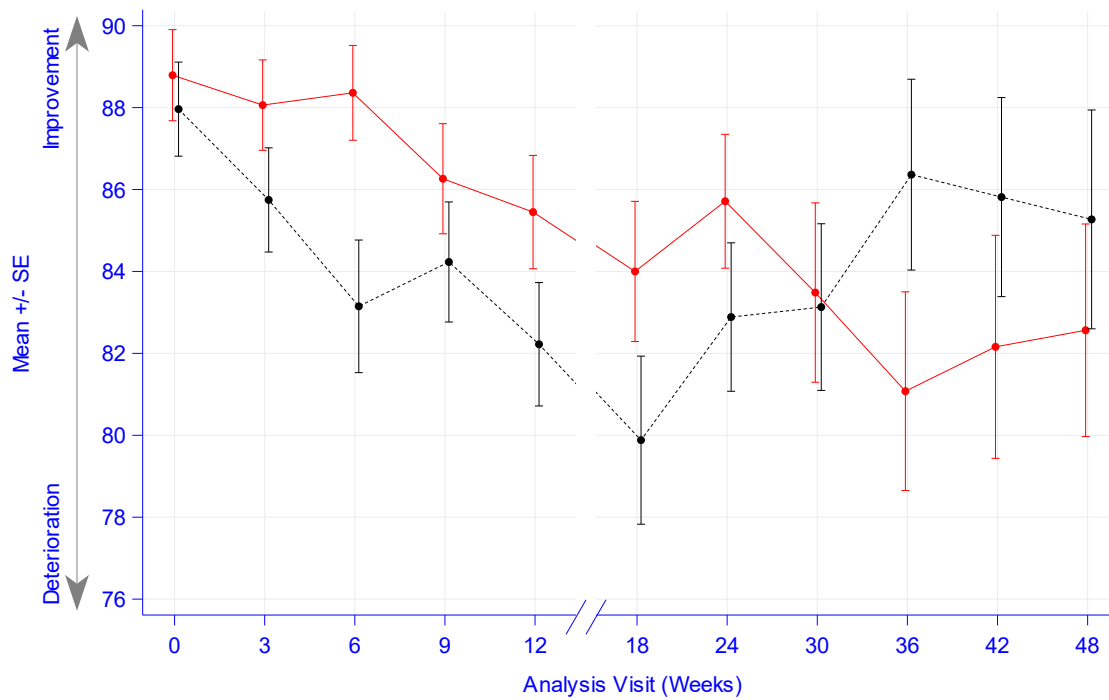
Abbildung 4G-152: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-85: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline		
N ^c	229	234
Mittelwert (SD)	88,8 (16,8)	88,0 (17,6)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 3		
N ^c	215	221
Mittelwert (SD)	88,1 (16,2)	85,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6		
N ^c	179	180
Mittelwert (SD)	88,4 (15,5)	83,1 (21,7)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0
Woche 9		
N ^c	182	167
Mittelwert (SD)	86,3 (18,1)	84,2 (18,9)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 12		
N ^c	189	180
Mittelwert (SD)	85,4 (19,0)	82,2 (20,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (83,3; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18		
N ^c	150	140
Mittelwert (SD)	84,0 (21,0)	79,9 (24,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24		
N ^c	126	112
Mittelwert (SD)	85,7 (18,3)	82,9 (19,2)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 30		
N ^c	110	82
Mittelwert (SD)	83,5 (23,0)	83,1 (18,4)
Median (Q1; Q3)	100,0 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
	Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36		
N ^c	96	66
Mittelwert (SD)	81,1 (23,8)	86,4 (18,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (83,3; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42		
N ^c	71	47
Mittelwert (SD)	82,2 (22,9)	85,8 (16,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0
Woche 48		
N ^c	65	43
Mittelwert (SD)	82,6 (20,9)	85,3 (17,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100,0)	100,0 (66,7; 100,0)
Min, Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021		
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung		



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning

Abbildung 4G-153: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

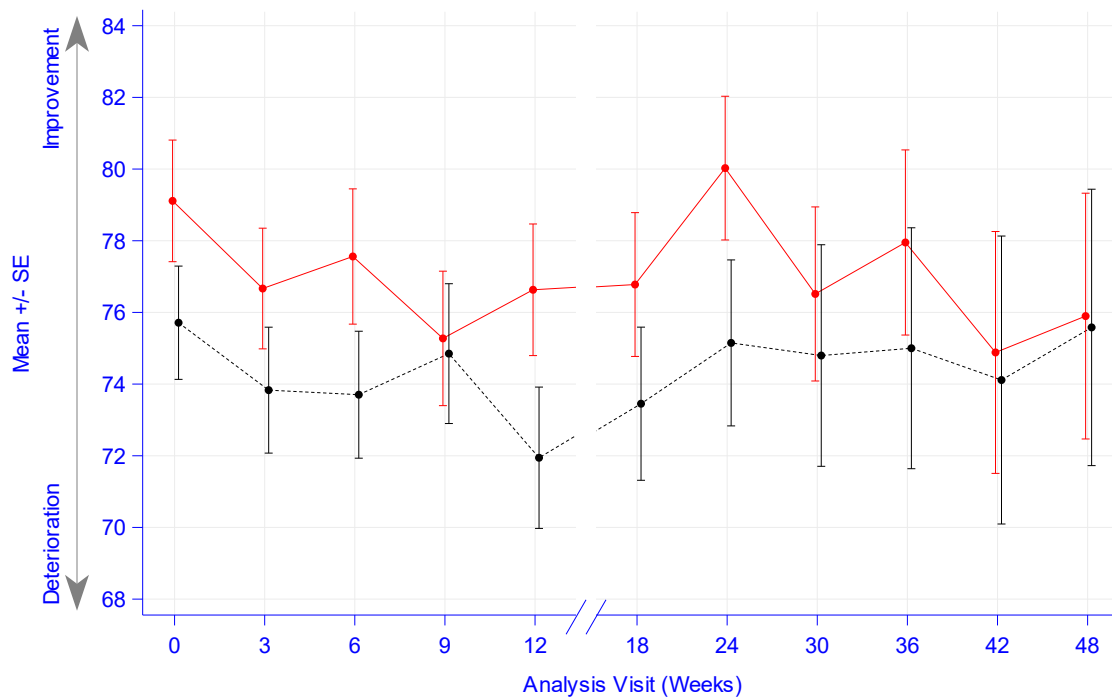
EORTC-QLQ-C30: Funktionskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-86: Auswertung über den Studienverlauf der Funktionskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

EORTC Funktion	QLQ-C30 Soziale	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
		Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Baseline			
N ^c		229	234
Mittelwert (SD)		79,1 (25,7)	75,7 (24,2)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	16,7; 100,0
Woche 3			
N ^c		215	221
Mittelwert (SD)		76,7 (24,7)	73,8 (26,1)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 6			
N ^c		179	180
Mittelwert (SD)		77,6 (25,2)	73,7 (23,8)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 9			
N ^c		182	167
Mittelwert (SD)		75,3 (25,3)	74,9 (25,2)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 12			
N ^c		189	180
Mittelwert (SD)		76,6 (25,2)	71,9 (26,5)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	66,7 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 18			
N ^c		150	140
Mittelwert (SD)		76,8 (24,6)	73,5 (25,3)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 24			
N ^c		126	112
Mittelwert (SD)		80,0 (22,5)	75,1 (24,5)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 30			
N ^c		110	82
Mittelwert (SD)		76,5 (25,5)	74,8 (28,0)
Median (Q1; Q3)		83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max		0,0; 100,0	0,0; 100,0

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

EORTC Funktion	QLQ-C30	Soziale	Studie: KEYNOTE 062 ^a	
			Pembrolizumab + Chemotherapie N ^b = 245	Chemotherapie N ^b = 243
Woche 36				
N ^c			96	66
Mittelwert (SD)			78,0 (25,3)	75,0 (27,3)
Median (Q1; Q3)			83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 42				
N ^c			71	47
Mittelwert (SD)			74,9 (28,4)	74,1 (27,5)
Median (Q1; Q3)			83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	0,0; 100,0
Woche 48				
N ^c			65	43
Mittelwert (SD)			75,9 (27,6)	75,6 (25,3)
Median (Q1; Q3)			83,3 (66,7; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)
Min, Max			0,0; 100,0	16,7; 100,0
a: Datenschnitt: 19. April 2021				
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit CPS \geq 1				
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt				
CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung				



Number of participants

	0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
— Pembrolizumab + Chemotherapy	229	215	179	182	189	150	126	110	96	71	65
- - - Chemotherapy	234	221	180	167	180	140	112	82	66	47	43

Study: KEYNOTE 062 (19APR2021)
EORTC QLQ-C30 Social Functioning

Abbildung 4G-154: Darstellung über den Studienverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 062)

Anhang 4-G19: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$) (KEYNOTE 590)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Der EORTC QLQ-OES18 Fragebogen wird als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Ösophaguskarzinomen angewandt. Entsprechend wurde dieser Fragebogen nur in der Studie KEYNOTE 590 erhoben.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

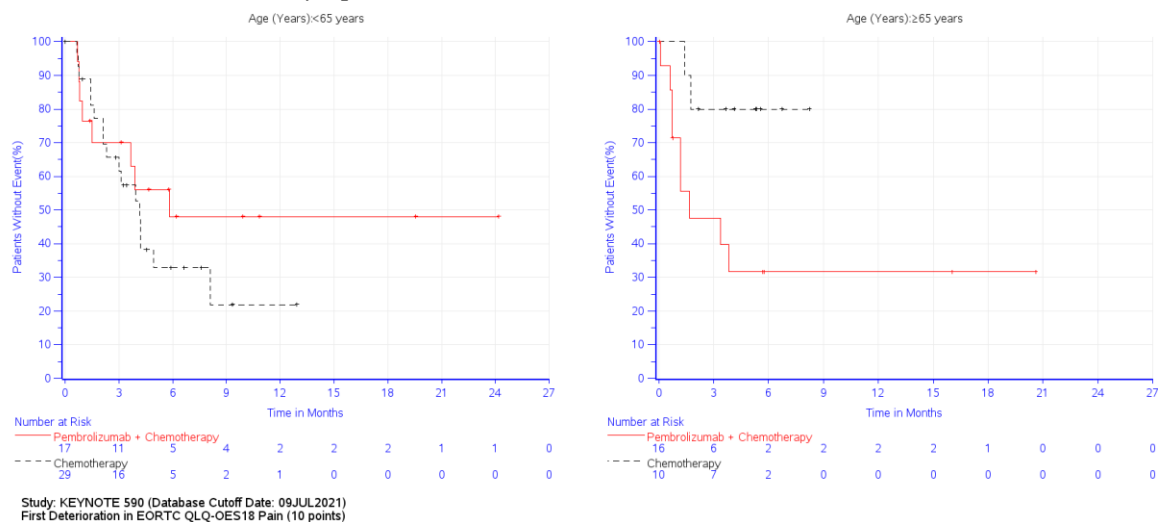


Abbildung 4G-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

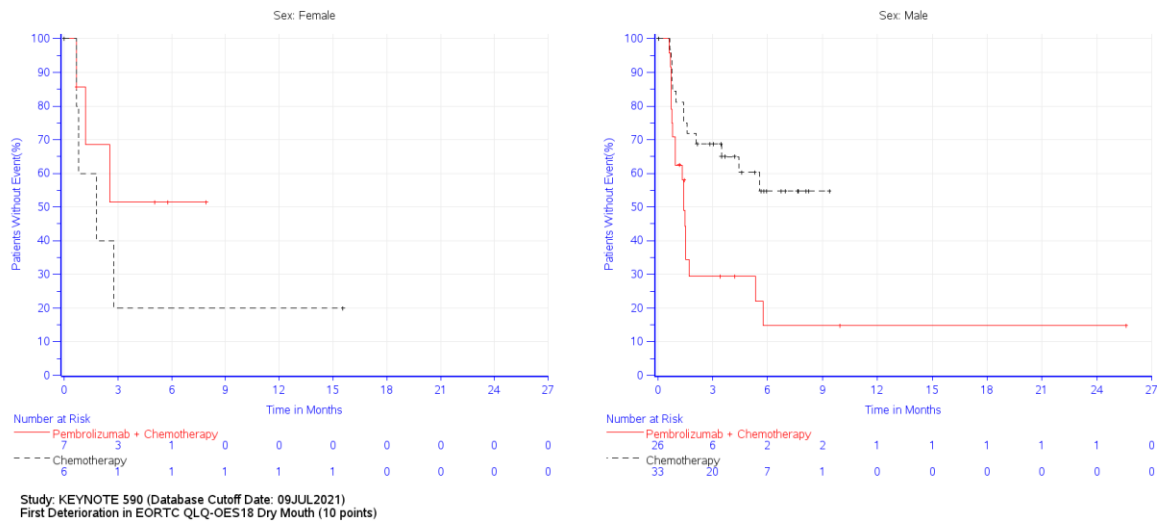


Abbildung 4G-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmacksinn

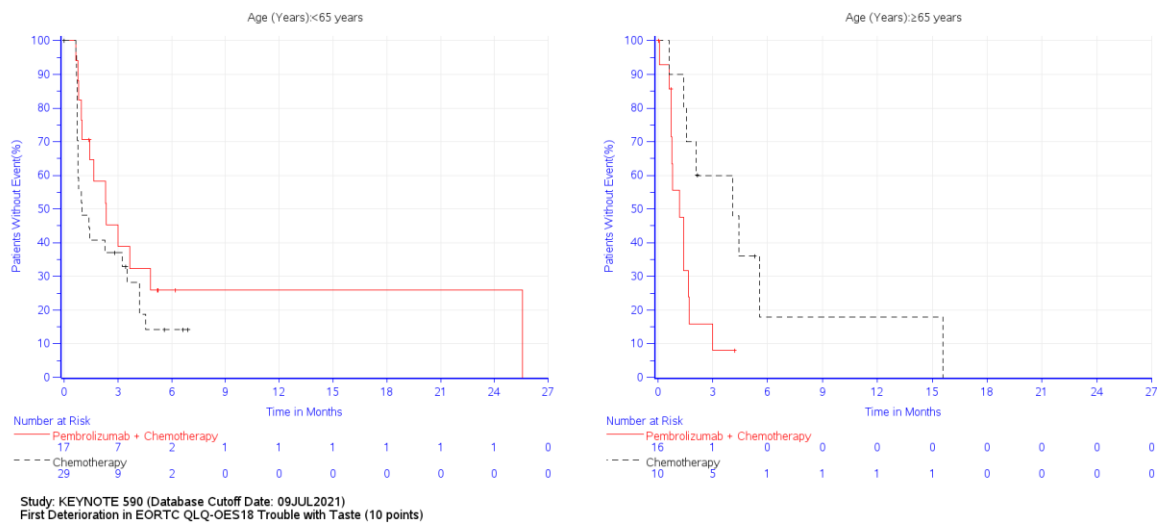


Abbildung 4G-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Symptomskala Geschmacksinn des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

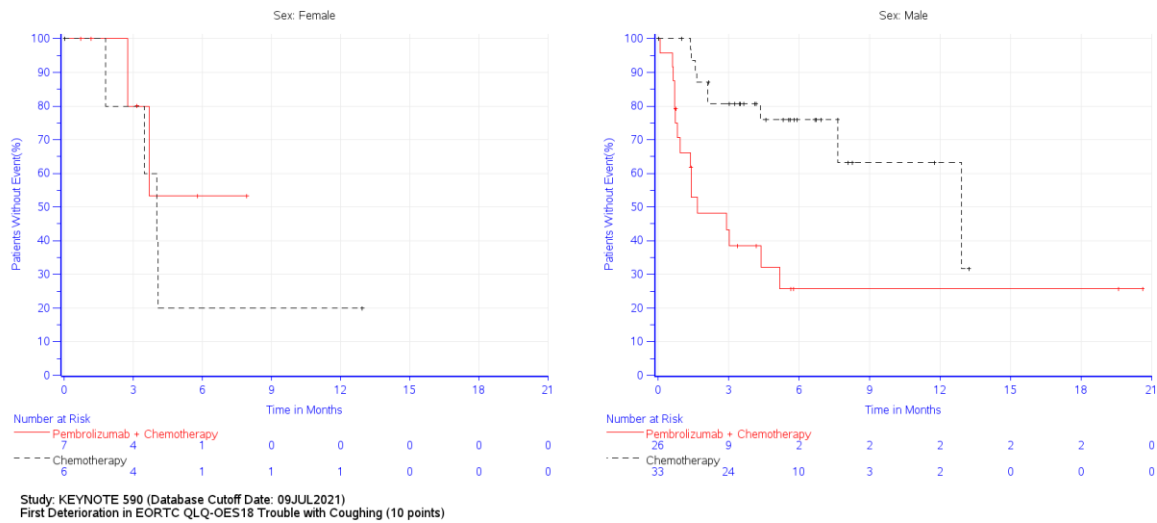


Abbildung 4G-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

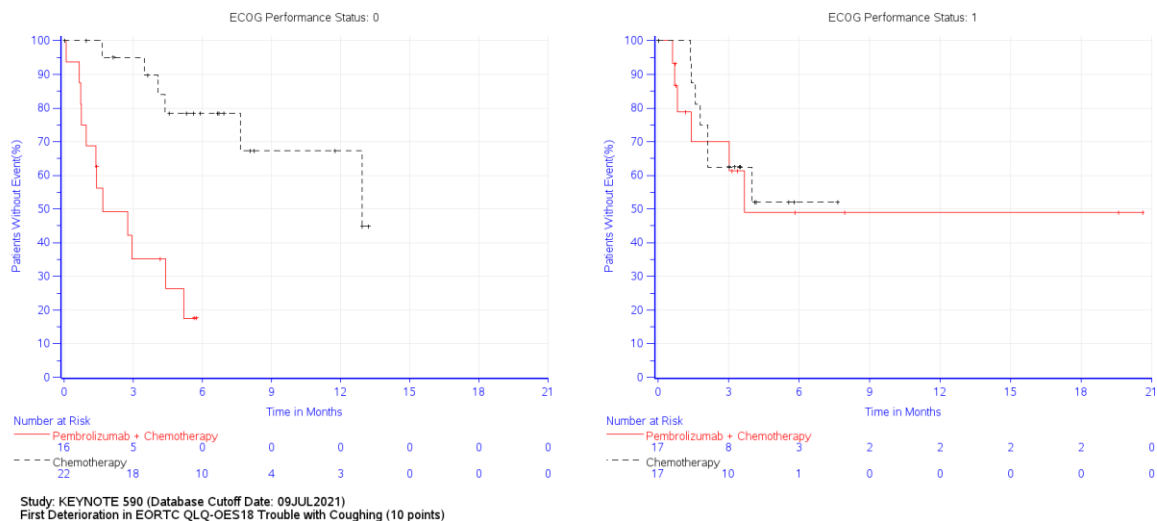


Abbildung 4G-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Leistungsstatus für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen

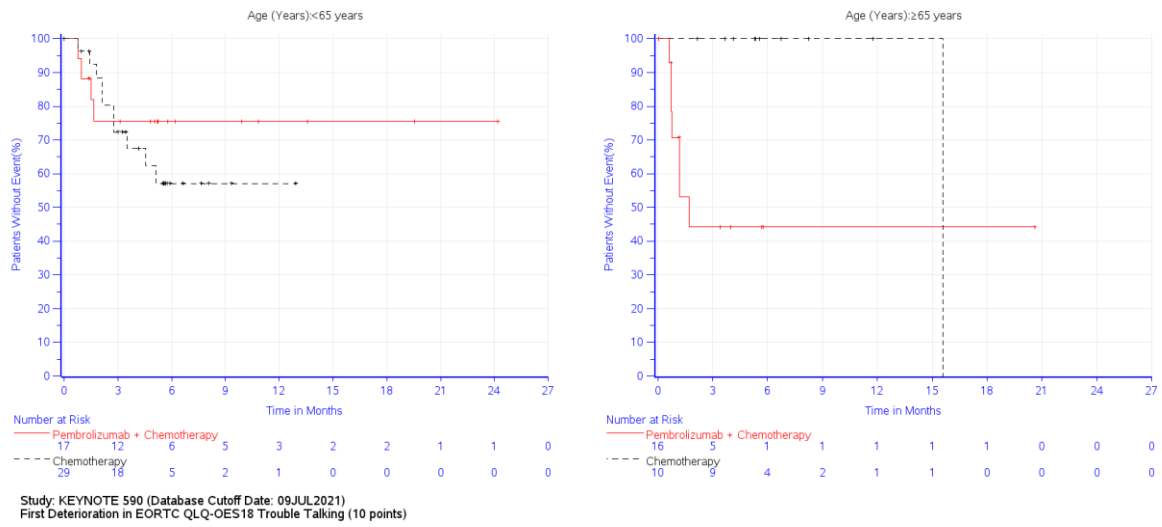


Abbildung 4G-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Anhang 4-G20: Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen mit positivem Interaktionstest (p < 0,05) – Meta-Analyse

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest (p < 0,05) vorliegt, dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

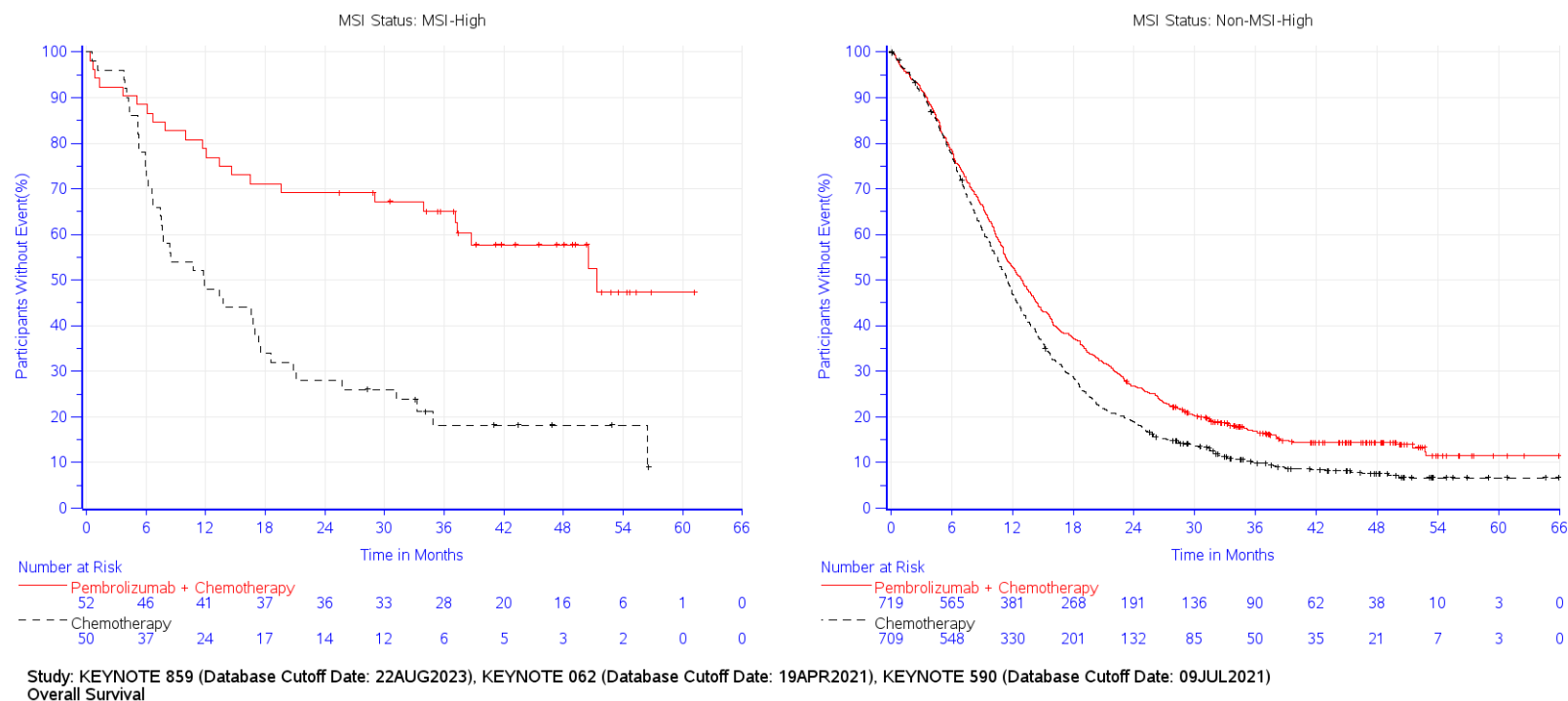
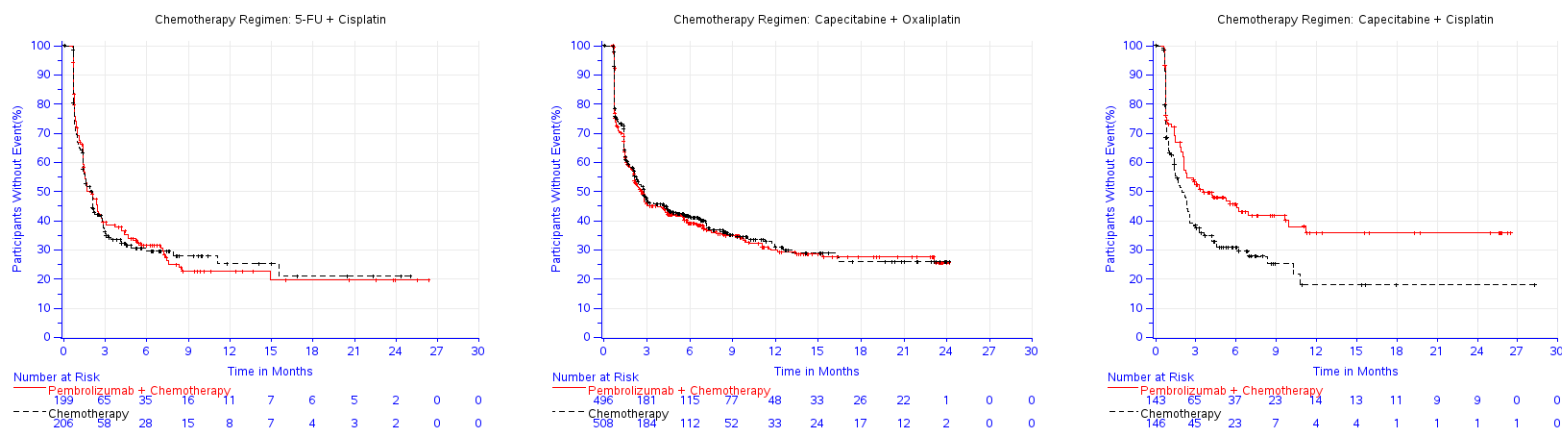


Abbildung 4G-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach MSI Status für den Endpunkt Gesamtüberleben – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

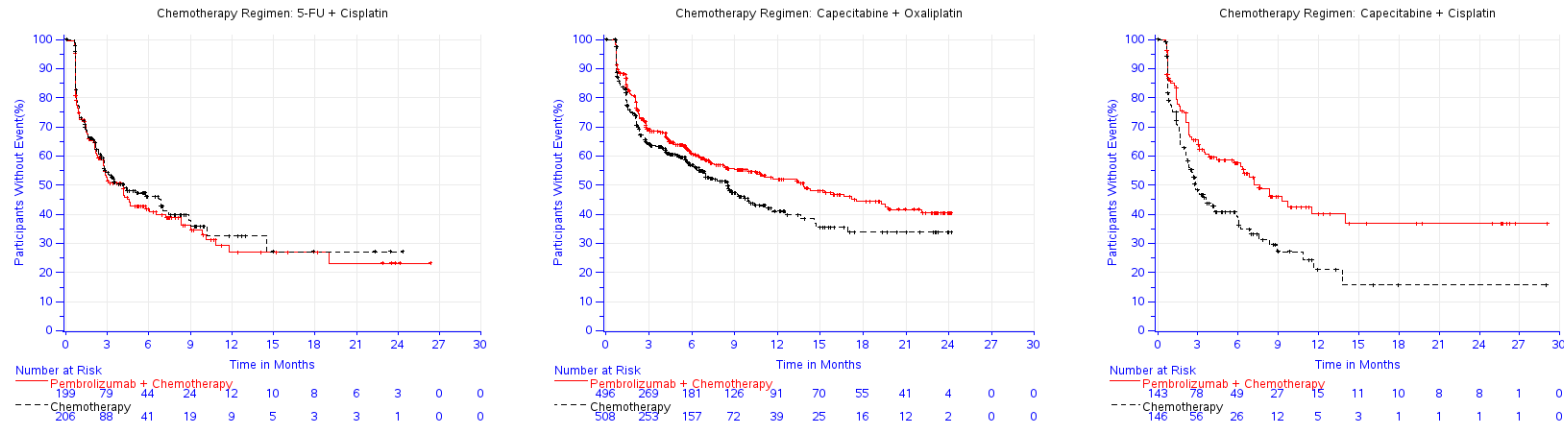
EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration in EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting (10 points)

Abbildung 4G-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration in EORTC QLQ-C30 Constipation (10 points)

Abbildung 4G-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für die Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

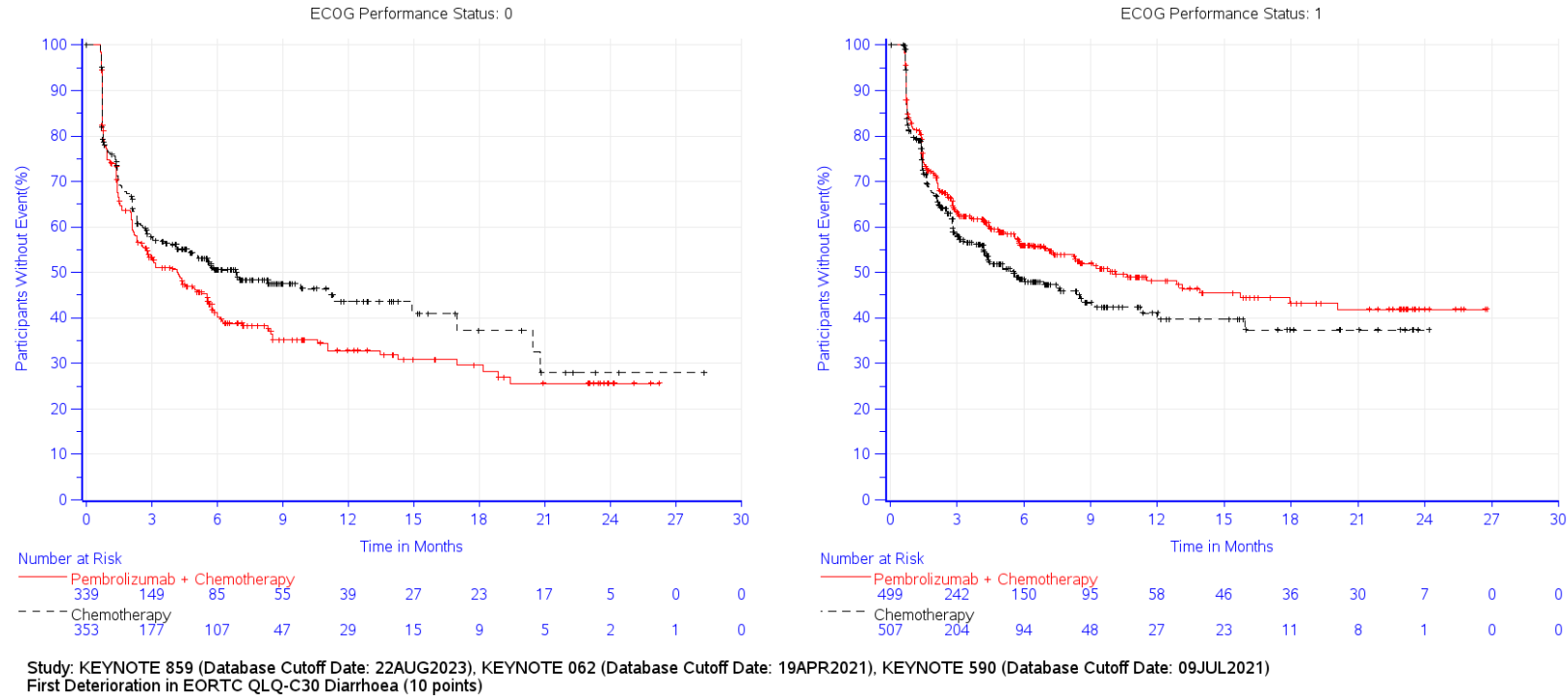
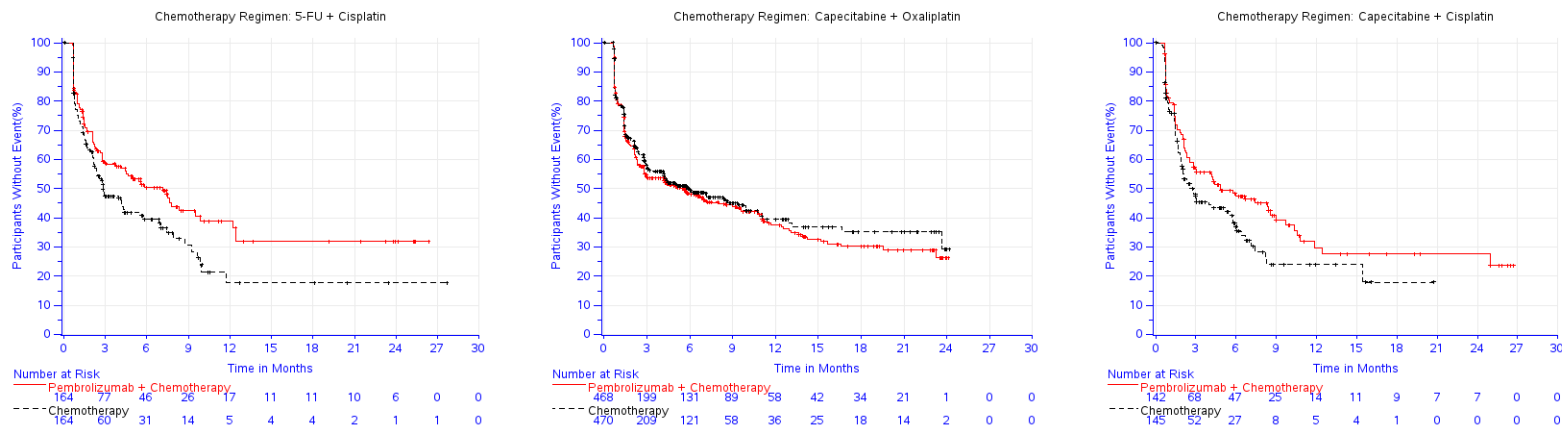


Abbildung 4G-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux



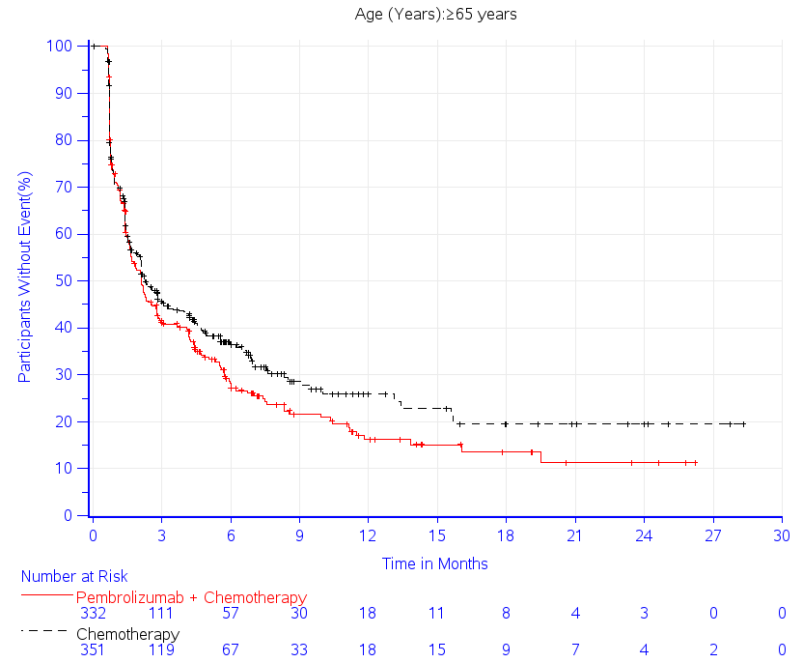
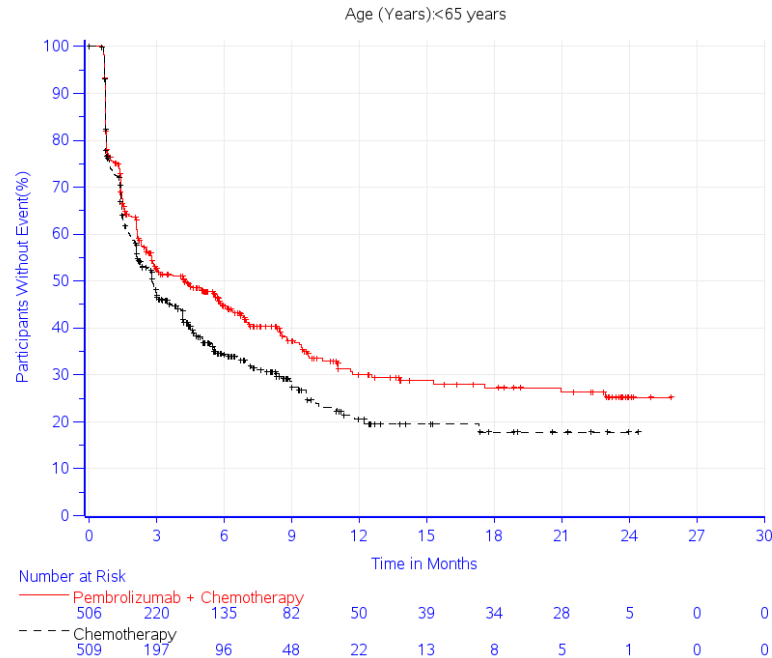
Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021)
 First Deterioration in EORTC QLQ-STO22 Reflux Symptoms (10 points)

Abbildung 4G-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion



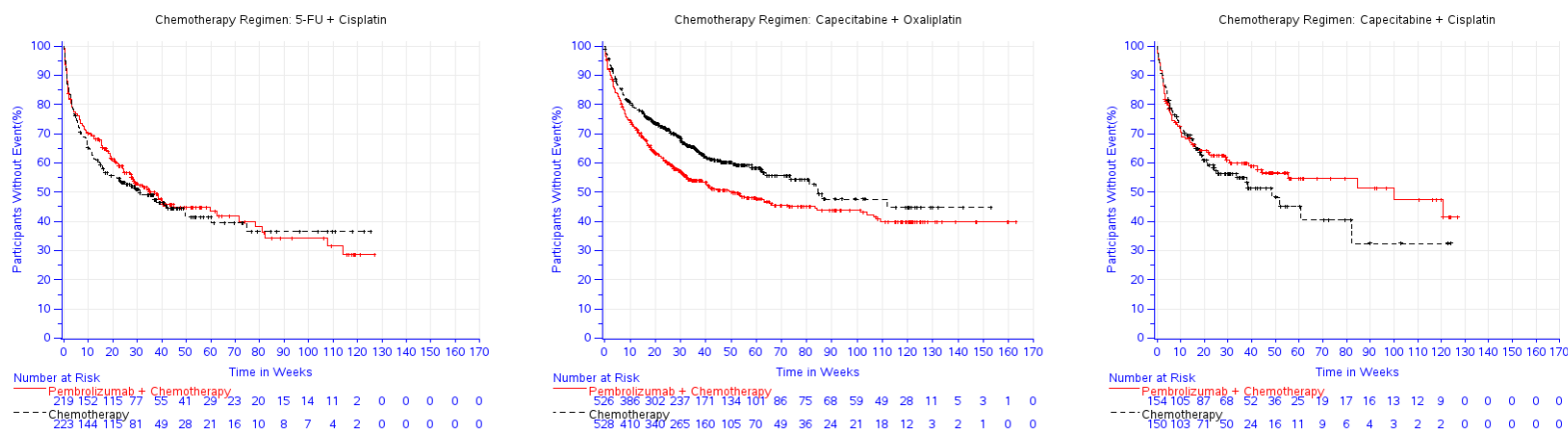
Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 First Deterioration in EORTC QLQ-C30 Social Functioning (10 points)

Abbildung 4G-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 Serious Adverse Event

Abbildung 4G-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Chemotherapie für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

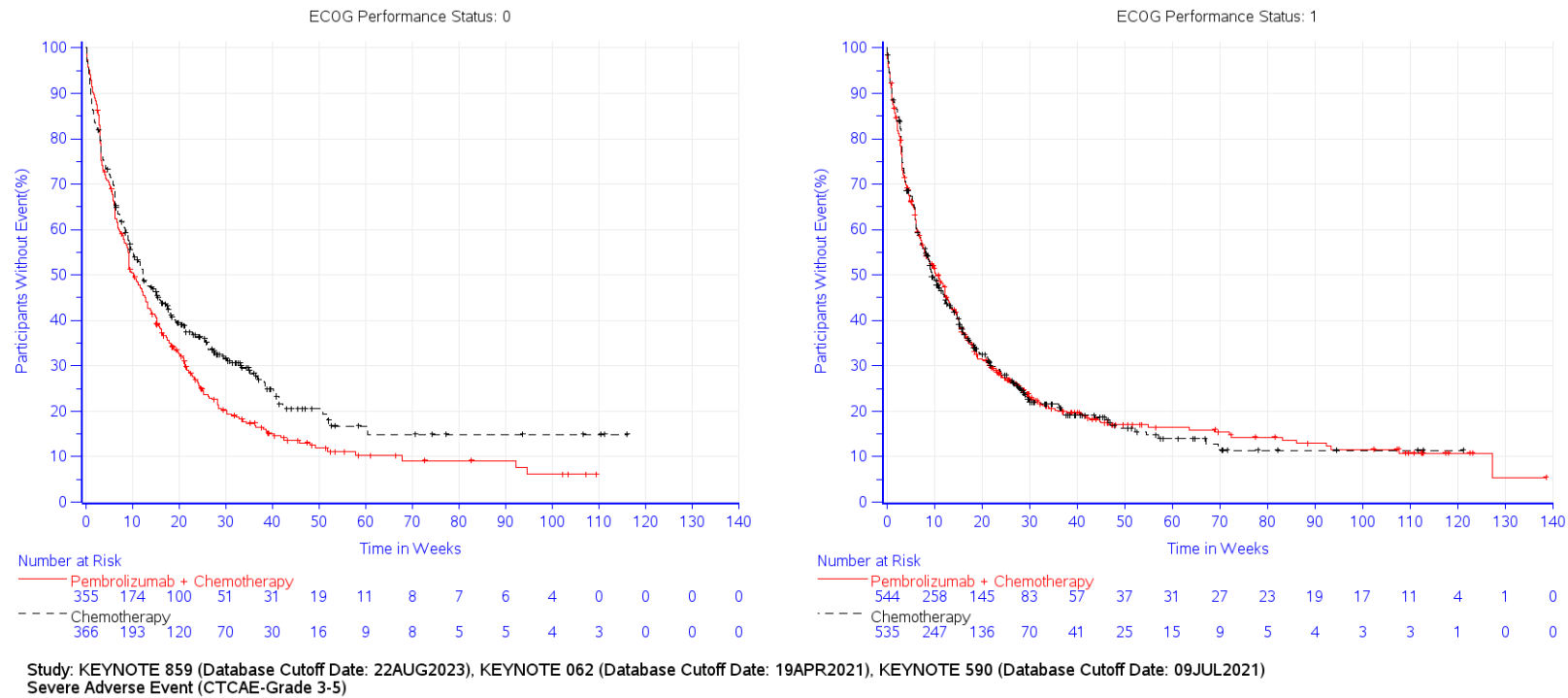


Abbildung 4G-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten (SOC und PT)

Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

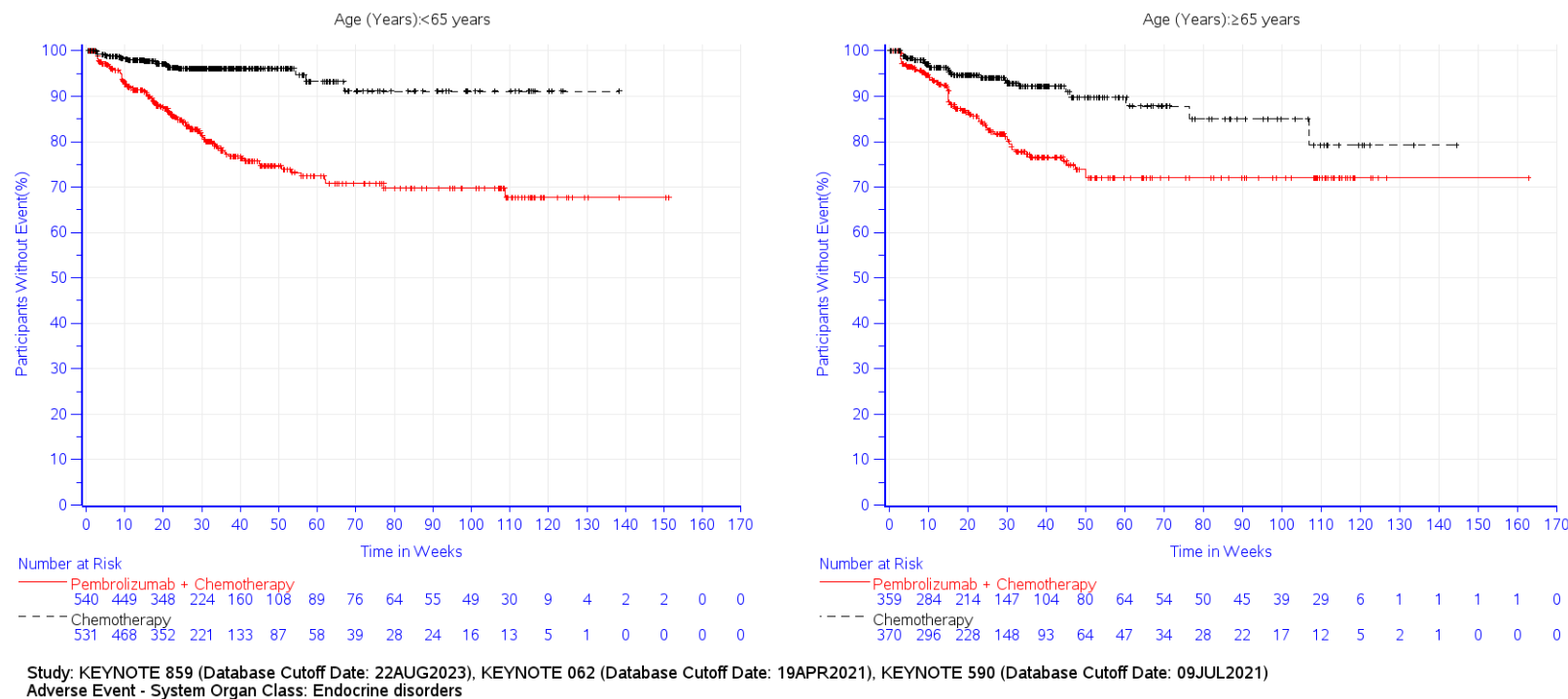


Abbildung 4G-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – SOC Endokrine Erkrankungen – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

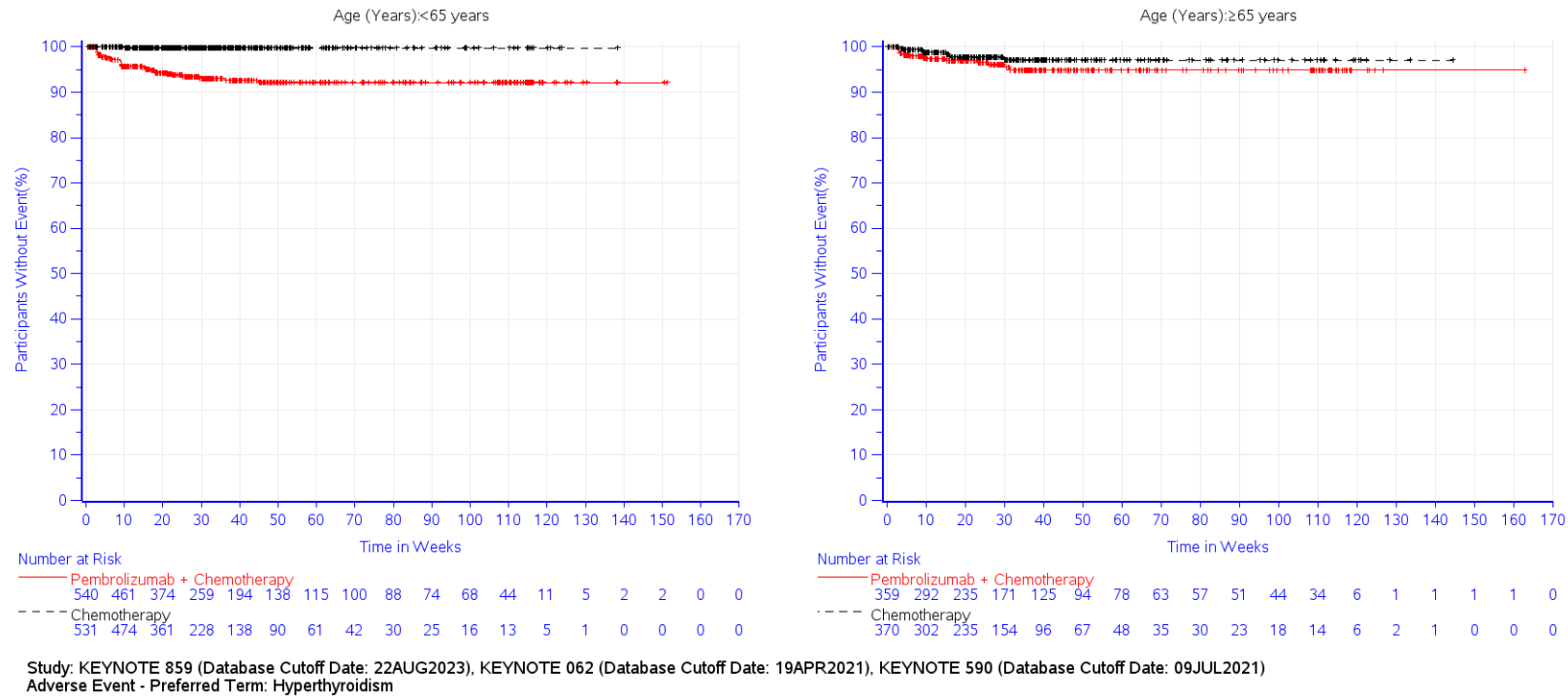


Abbildung 4G-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Hyperthyreose – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

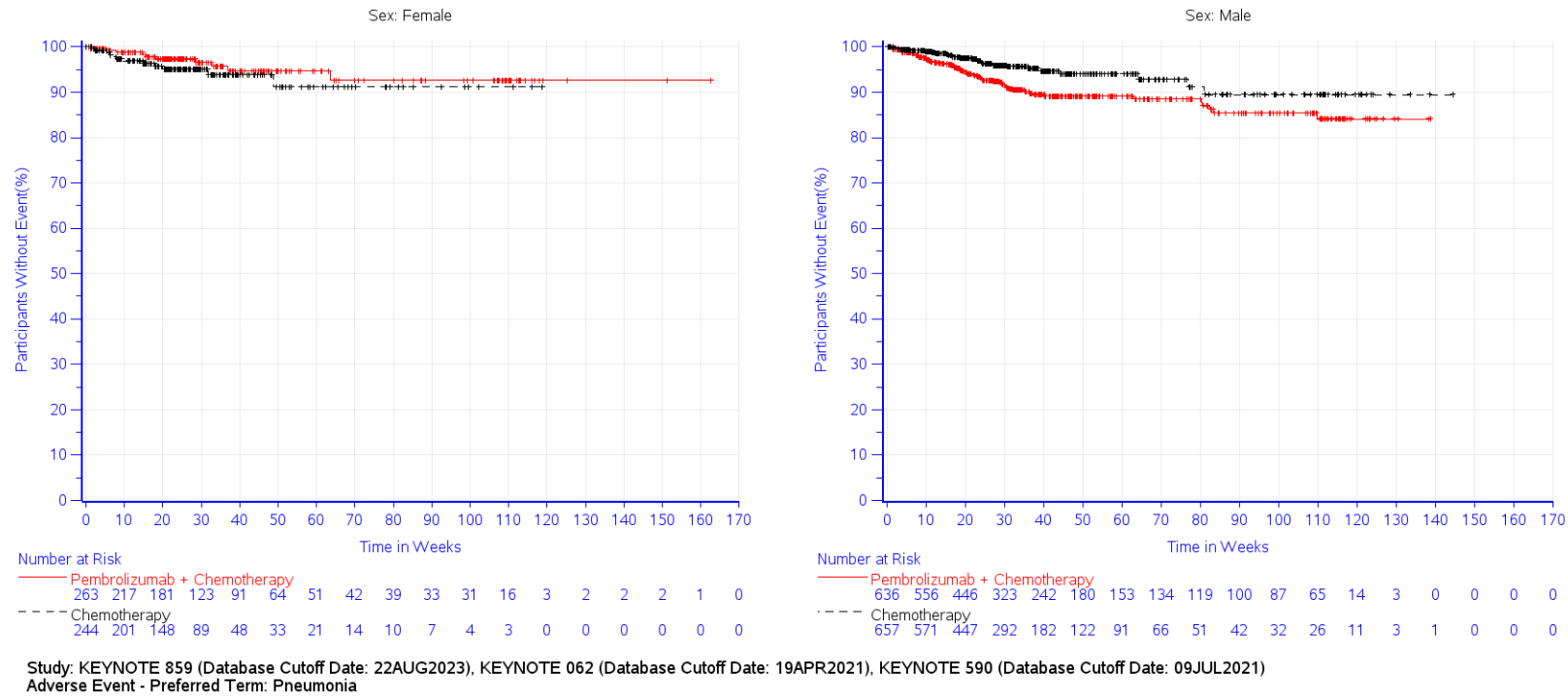


Abbildung 4G-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Pneumonie – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

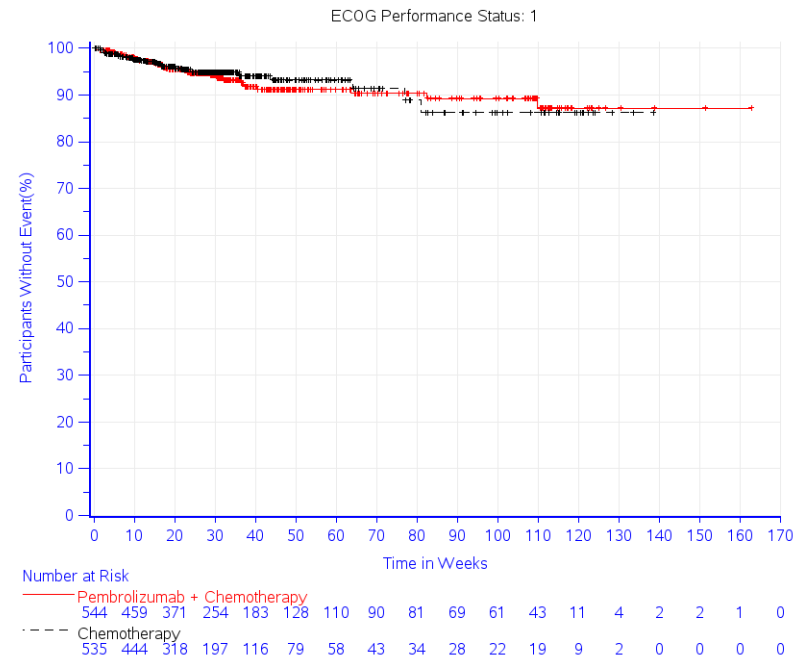
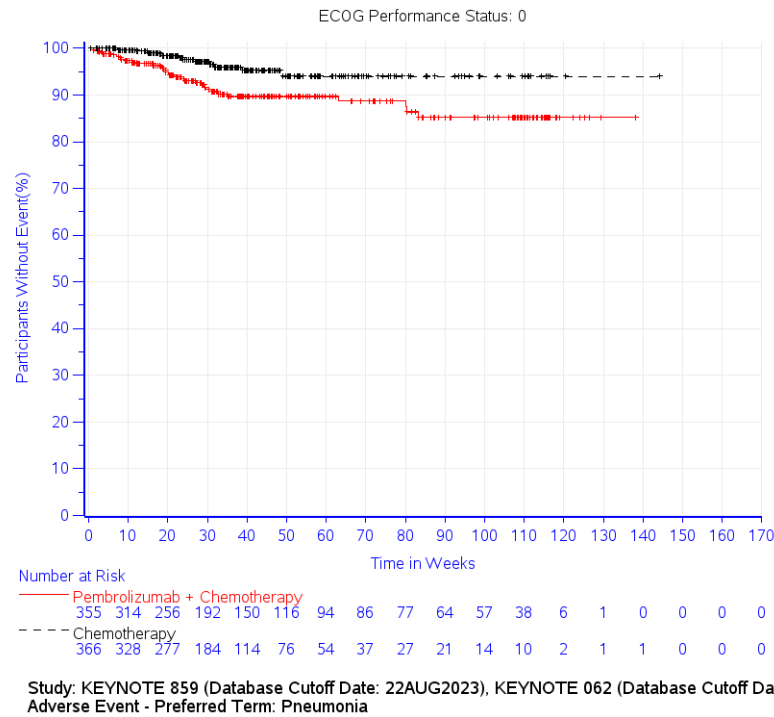


Abbildung 4G-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Pneumonie – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

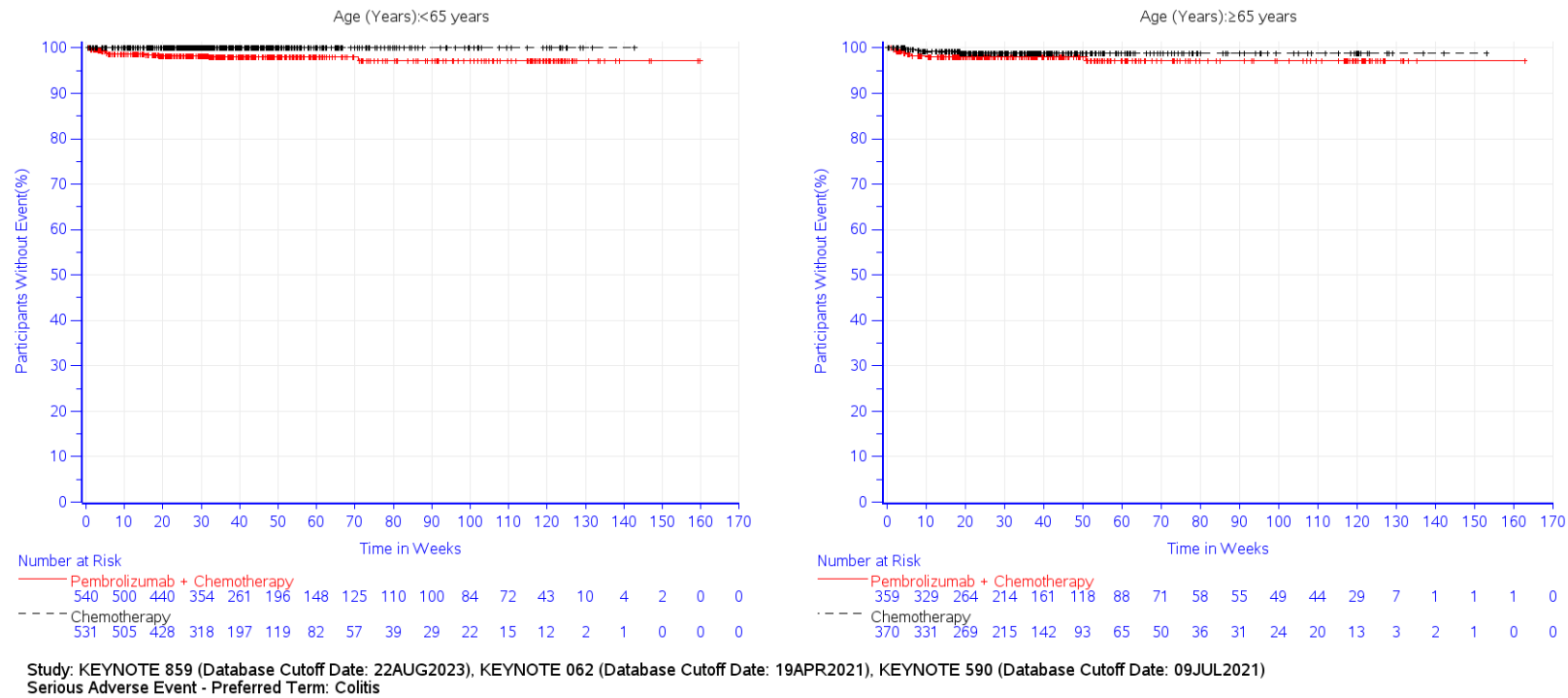
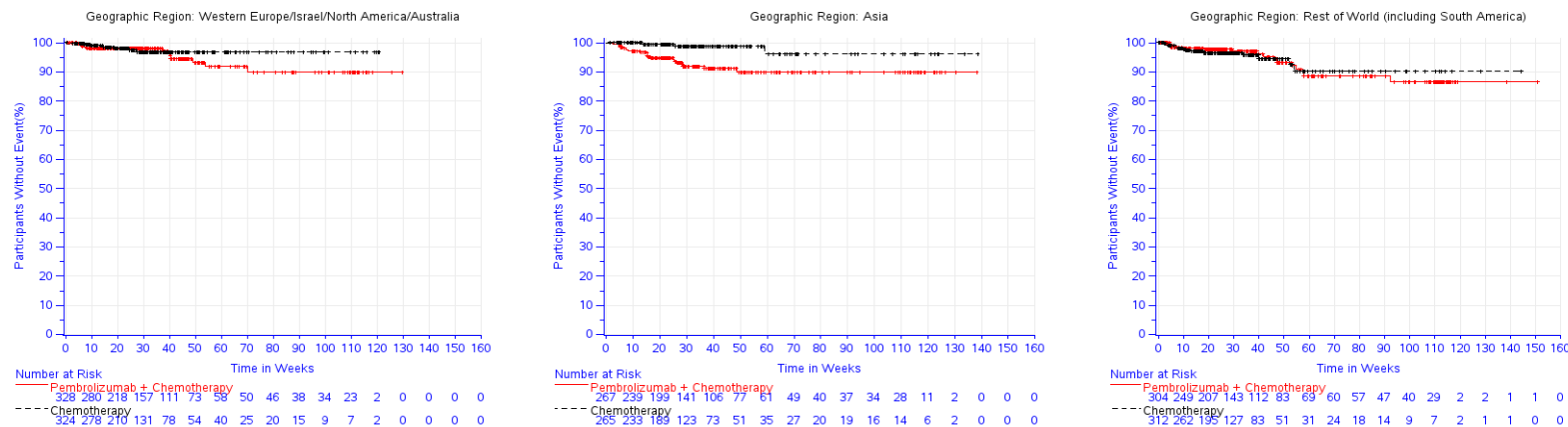


Abbildung 4G-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – PT Kolitis – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

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



Study: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023), KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021), KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021)
 Severe Adverse Event (CTCAE-Grade 3-5) - System Organ Class: Skin and subcutaneous tissue disorders

Abbildung 4G-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Region für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

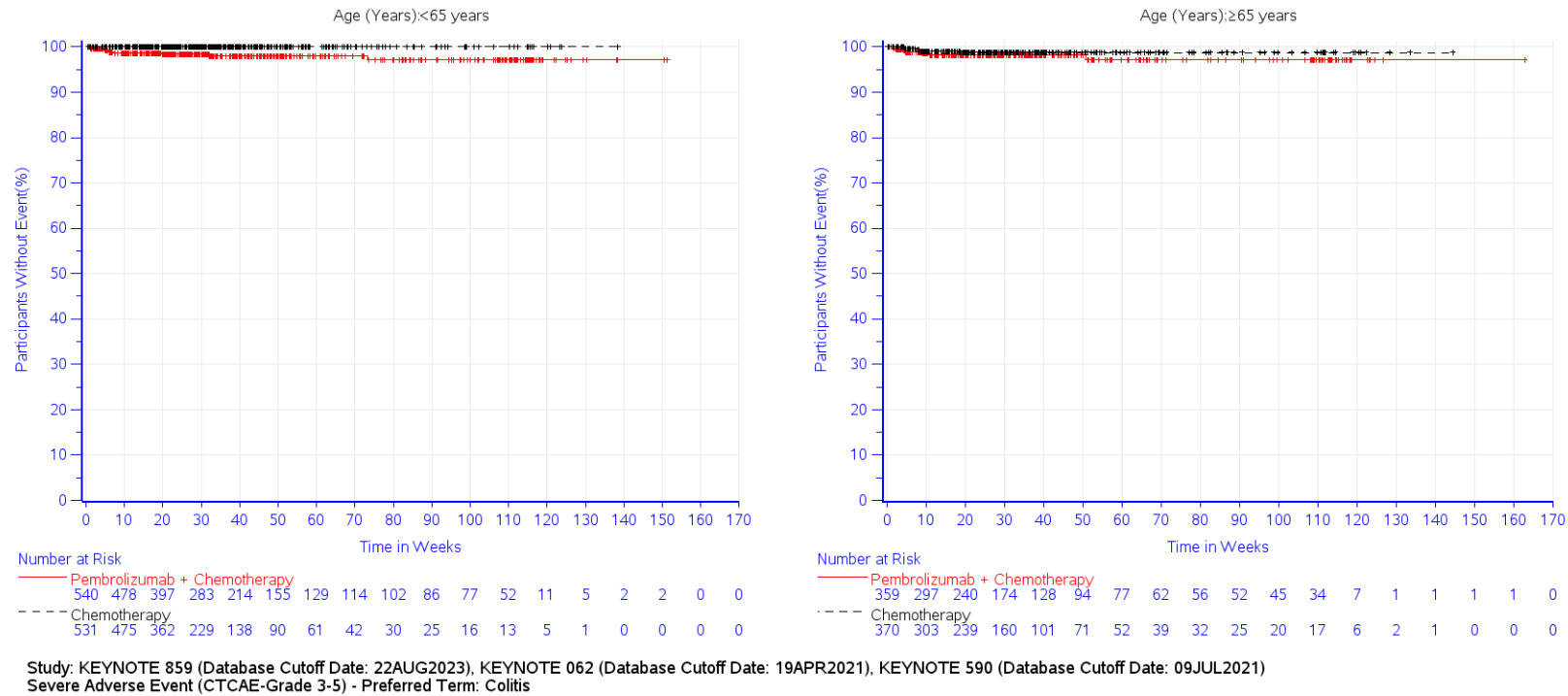


Abbildung 4G-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – PT Kolitis – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

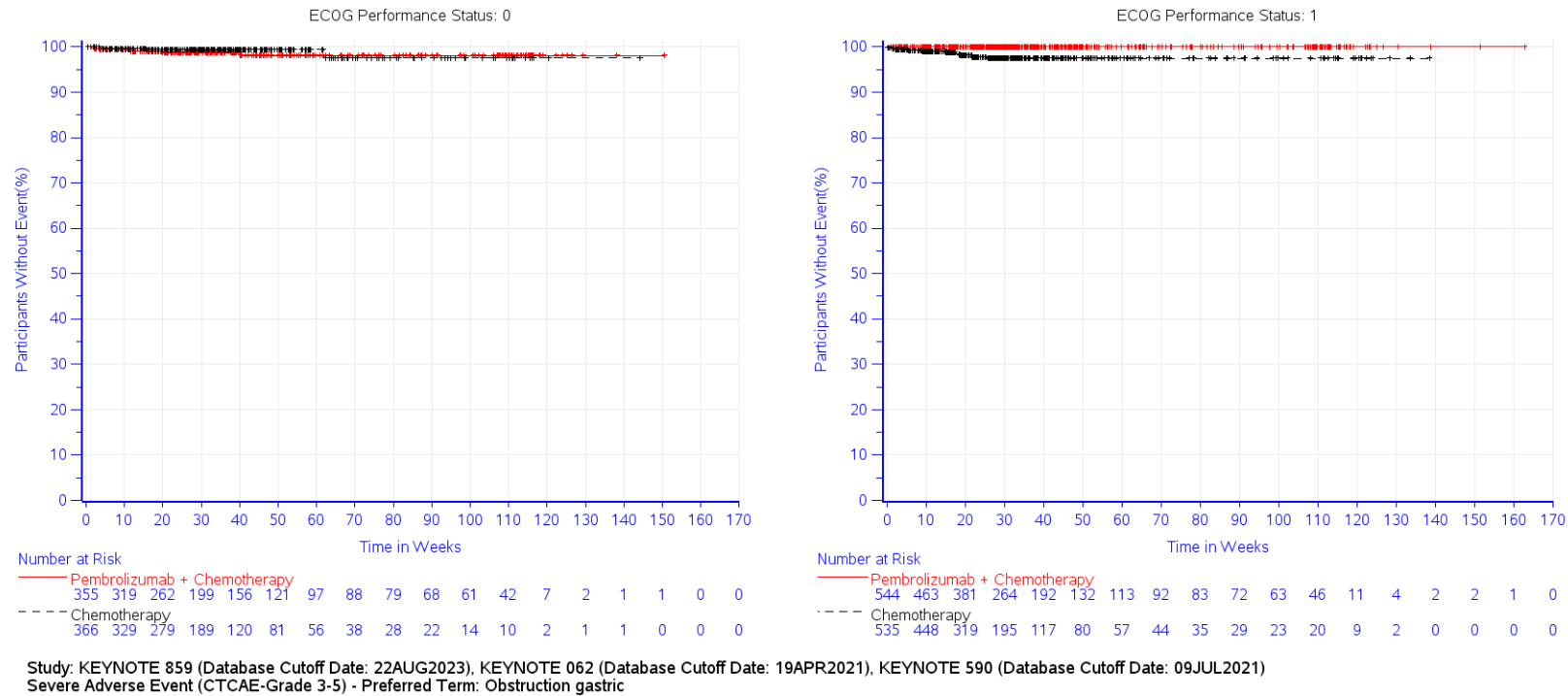


Abbildung 4G-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach ECOG - Leistungsstatus für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – PT Obstruktion des Magens – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

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

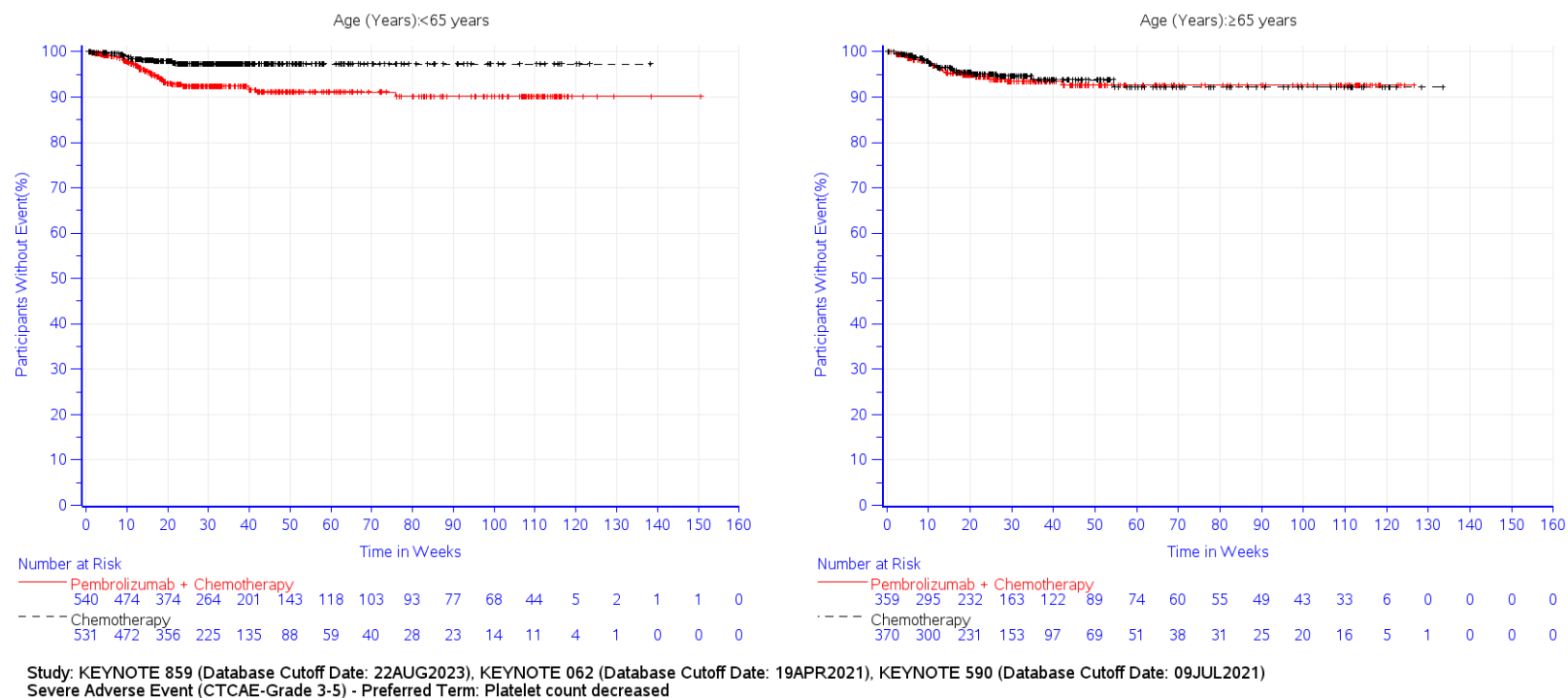


Abbildung 4G-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Subgruppenanalyse nach Alter für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – PT Thrombozytenzahl vermindert – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Anhang 4-G21: Ergebnisse der Subgruppen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) (KEYNOTE 590)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein statistisch nicht signifikanter Interaktionstest ($p \geq 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 09. Juli 2021 (Langzeit-Follow-Up).

Der EORTC QLQ-OES18 Fragebogen wird als Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 bei Patient:innen mit Ösophaguskarzinomen angewandt. Entsprechend wurde dieser Fragebogen nur in der Studie KEYNOTE 590 erhoben.

Morbidität

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4G-87: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Dysphagie (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7 (71,4)	5 1,61 [0,69; -]	6 (50,0)	3 0,82 [0,76; -]	1,12 [0,26; 4,74]	0,879		0,430	
Männlich	26 (42,3)	11 20,60 [1,41; -]	33 (60,6)	20 3,02 [1,41; 6,93]	0,62 [0,29; 1,32]	0,214			
Alter (Jahre)									
< 65	17 (41,2)	7 Nicht erreicht [1,51; -]	29 (58,6)	17 3,02 [0,82; 6,93]	0,54 [0,22; 1,30]	0,169		0,229	
≥ 65	16 (56,3)	9 1,41 [0,72; -]	10 (60,0)	6 2,76 [0,62; -]	1,12 [0,39; 3,23]	0,838			
ECOG-Leistungsstatus									
0	16 (43,8)	7 Nicht erreicht [0,95; -]	22 (63,6)	14 2,92 [0,99; 6,93]	0,66 [0,27; 1,65]	0,378		0,612	
1	17 (52,9)	9 2,56 [0,72; -]	17 (52,9)	9 3,02 [0,76; -]	0,90 [0,34; 2,34]	0,826			
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17 (47,1)	8 Nicht erreicht [0,72; -]	12 (58,3)	7 5,91 [0,72; -]	0,94 [0,34; 2,60]	0,909		0,872	
Asien	5 (60,0)	3 20,60 [0,95; -]	8 (50,0)	4 Nicht erreicht [0,66; -]	0,72 [0,13; 3,94]	0,704			
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11 (45,5)	5 Nicht erreicht [0,72; -]	19 (63,2)	12 2,92 [0,79; 4,86]	0,66 [0,23; 1,89]	0,438			

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Dysphagie (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS \geq 1</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall</p>							

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Essen

Tabelle 4G-88: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Essen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Essen (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7 (57,1)	4 2,30 [0,99; -]	6 (66,7)	4 3,55 [0,69; -]	1,12 [0,27; 4,60]	0,873	0,925		
Männlich	26 (42,3)	11 4,90 [3,02; -]	33 (51,5)	17 4,83 [3,02; -]	0,81 [0,38; 1,74]	0,588			
Alter (Jahre)									
< 65	17 (58,8)	10 3,38 [1,51; -]	29 (51,7)	15 3,94 [2,79; -]	0,96 [0,43; 2,14]	0,919	0,904		
≥ 65	16 (31,3)	5 Nicht erreicht [0,76; -]	10 (60,0)	6 5,75 [2,04; -]	0,80 [0,24; 2,67]	0,717			
ECOG-Leistungsstatus									
0	16 (37,5)	6 Nicht erreicht [1,51; -]	22 (63,6)	14 3,55 [2,10; 5,91]	0,53 [0,20; 1,39]	0,194	0,120		
1	17 (52,9)	9 3,25 [0,99; -]	17 (41,2)	7 4,83 [3,02; -]	1,57 [0,58; 4,24]	0,378			
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17 (52,9)	9 3,19 [0,99; -]	12 (91,7)	11 3,55 [0,72; 5,75]	0,65 [0,27; 1,57]	0,337	0,394		
Asien	5 (0,0)	0 Nicht erreicht [-; -]	8 (12,5)	1 Nicht erreicht [4,37; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,317			
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11 (54,5)	6 3,25 [0,72; -]	19 (47,4)	9 3,52 [0,79; -]	1,37 [0,49; 3,86]	0,551			
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Reflux

Tabelle 4G-89: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Reflux (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7	4 (57,1)	2,56 [0,69; -]	6	3 (50,0)	11,96 [1,41; -]	5,24 [0,57; 47,94]	0,142	0,211
Männlich	26	14 (53,8)	4,37 [1,51; -]	33	17 (51,5)	4,37 [1,41; -]	0,99 [0,48; 2,05]	0,981	
Alter (Jahre)									
< 65	17	10 (58,8)	2,99 [1,48; -]	29	15 (51,7)	4,37 [1,41; -]	1,13 [0,50; 2,55]	0,766	0,738
≥ 65	16	8 (50,0)	4,37 [0,72; -]	10	5 (50,0)	15,57 [0,72; -]	1,37 [0,45; 4,23]	0,580	
ECOG-Leistungsstatus									
0	16	11 (68,8)	3,12 [1,51; -]	22	12 (54,5)	10,19 [1,41; -]	1,07 [0,46; 2,48]	0,875	0,953
1	17	7 (41,2)	2,99 [0,72; -]	17	8 (47,1)	9,87 [1,41; -]	1,26 [0,45; 3,49]	0,658	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17	10 (58,8)	4,37 [0,72; -]	12	7 (58,3)	11,96 [0,72; -]	1,60 [0,58; 4,43]	0,366	0,565
Asien	5	3 (60,0)	3,12 [0,10; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [4,17; -]	3,02 [0,50; 18,19]	0,227	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11	5 (45,5)	2,33 [0,72; -]	19	11 (57,9)	1,41 [0,76; -]	0,78 [0,27; 2,30]	0,657	
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-90: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Schmerzen (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7	5 (71,4)	1,18 [0,69; -]	6	4 (66,7)	1,74 [0,76; -]	1,06 [0,28; 3,98]	0,935	0,991
Männlich	26	12 (46,2)	5,82 [1,51; -]	33	15 (45,5)	4,93 [3,94; -]	1,12 [0,52; 2,41]	0,766	
ECOG-Leistungsstatus									
0	16	7 (43,8)	Nicht erreicht [0,95; -]	22	10 (45,5)	8,12 [2,10; -]	1,04 [0,40; 2,75]	0,931	0,693
1	17	10 (58,8)	3,68 [0,79; 5,82]	17	9 (52,9)	4,17 [2,10; -]	1,30 [0,52; 3,25]	0,571	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17	7 (41,2)	5,82 [3,38; -]	12	5 (41,7)	Nicht erreicht [0,76; -]	1,03 [0,33; 3,26]	0,956	0,475
Asien	5	2 (40,0)	Nicht erreicht [0,10; -]	8	4 (50,0)	4,93 [0,66; -]	0,87 [0,16; 4,76]	0,872	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11	8 (72,7)	1,35 [0,72; 3,81]	19	10 (52,6)	4,21 [2,33; -]	2,35 [0,91; 6,06]	0,077	
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Speichelschlucken

Tabelle 4G-91: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Speichelschlucken des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Speichelschlucken (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7 4 (57,1)	3,56 [0,79; -]	6 1 (16,7)	Nicht erreicht [0,69; -]	3,67 [0,40; 33,39]	0,249	0,060		
Männlich	26 8 (30,8)	Nicht erreicht [4,17; -]	33 15 (45,5)	5,91 [2,33; -]	0,62 [0,26; 1,50]	0,293			
Alter (Jahre)									
< 65	17 6 (35,3)	Nicht erreicht [2,30; -]	29 12 (41,4)	5,91 [2,33; -]	0,74 [0,28; 1,97]	0,544	0,454		
≥ 65	16 6 (37,5)	9,59 [1,18; -]	10 4 (40,0)	Nicht erreicht [0,72; -]	1,24 [0,35; 4,47]	0,739			
ECOG-Leistungsstatus									
0	16 5 (31,3)	Nicht erreicht [4,17; -]	22 9 (40,9)	Nicht erreicht [2,04; -]	0,77 [0,26; 2,32]	0,647	0,643		
1	17 7 (41,2)	9,59 [0,79; -]	17 7 (41,2)	4,86 [2,27; -]	1,09 [0,37; 3,17]	0,877			
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17 6 (35,3)	9,59 [2,30; -]	12 5 (41,7)	Nicht erreicht [1,41; -]	0,95 [0,29; 3,17]	0,939	0,292		
Asien	5 0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	8 2 (25,0)	Nicht erreicht [0,99; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,256			
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11 6 (54,5)	2,63 [0,72; -]	19 9 (47,4)	3,48 [2,10; -]	1,32 [0,47; 3,72]	0,599			

a: Datenschnitt: 09. Juli 2021

b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1

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

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

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

f: 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar)

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Verschlucken

Tabelle 4G-92: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verschlucken des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Verschlucken (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7 4 (57,1)	1,84 [0,79; -]	6 1 (16,7)	Nicht erreicht [2,76; -]	5,61 [0,61; 51,64]	0,128	0,053		
Männlich	26 8 (30,8)	Nicht erreicht [3,71; -]	33 12 (36,4)	11,76 [4,17; -]	0,99 [0,40; 2,43]	0,977			
Alter (Jahre)									
< 65	17 9 (52,9)	3,88 [1,41; -]	29 11 (37,9)	Nicht erreicht [4,17; -]	1,60 [0,66; 3,88]	0,294	0,963		
≥ 65	16 3 (18,8)	Nicht erreicht [1,18; -]	10 2 (20,0)	11,76 [3,65; -]	1,62 [0,27; 9,73]	0,597			
ECOG-Leistungsstatus									
0	16 5 (31,3)	Nicht erreicht [1,41; -]	22 6 (27,3)	Nicht erreicht [5,91; -]	1,43 [0,43; 4,70]	0,559	0,898		
1	17 7 (41,2)	3,88 [2,27; -]	17 7 (41,2)	4,21 [3,94; -]	1,41 [0,49; 4,04]	0,520			
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17 6 (35,3)	Nicht erreicht [1,41; -]	12 4 (33,3)	11,76 [3,65; -]	2,04 [0,57; 7,35]	0,275	0,848		
Asien	5 1 (20,0)	Nicht erreicht [3,71; -]	8 1 (12,5)	Nicht erreicht [4,17; -]	1,58 [0,10; 25,30]	0,746			
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11 5 (45,5)	3,81 [0,79; -]	19 8 (42,1)	4,21 [1,64; -]	1,23 [0,40; 3,76]	0,719			
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall</p>									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4G-93: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Mundtrockenheit (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Alter (Jahre)									
< 65	17	11 (64,7)	1,51 [0,95; -]	29	13 (44,8)	Nicht erreicht [1,41; -]	1,59 [0,71; 3,56]	0,260	0,287
≥ 65	16	10 (62,5)	1,41 [0,72; -]	10	4 (40,0)	Nicht erreicht [0,66; -]	3,41 [1,02; 11,45]	0,047	
ECOG-Leistungsstatus									
0	16	12 (75,0)	1,51 [0,72; 5,32]	22	10 (45,5)	Nicht erreicht [1,61; -]	2,49 [1,06; 5,84]	0,036	0,632
1	17	9 (52,9)	1,48 [0,76; -]	17	7 (41,2)	5,55 [1,41; -]	1,74 [0,65; 4,69]	0,272	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17	10 (58,8)	1,71 [0,72; -]	12	4 (33,3)	Nicht erreicht [0,72; -]	2,64 [0,82; 8,52]	0,104	0,871
Asien	5	4 (80,0)	0,95 [0,72; -]	8	5 (62,5)	1,95 [0,66; -]	4,98 [0,87; 28,67]	0,072	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11	7 (63,6)	1,48 [0,72; 5,32]	19	8 (42,1)	4,44 [0,82; -]	1,82 [0,66; 5,04]	0,250	
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Geschmacksinn

Tabelle 4G-94: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Geschmacksinn des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Geschmacksinn (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	7	6 (85,7)	1,30 [0,95; -]	6	5 (83,3)	0,95 [0,76; -]	0,84 [0,23; 3,03]	0,791	0,902
Männlich	26	19 (73,1)	1,64 [0,79; 3,02]	33	25 (75,8)	2,18 [0,76; 4,21]	1,07 [0,58; 1,96]	0,834	
ECOG-Leistungsstatus									
0	16	13 (81,3)	1,71 [0,82; 3,68]	22	17 (77,3)	1,41 [0,76; 4,21]	1,01 [0,49; 2,08]	0,988	0,889
1	17	12 (70,6)	1,41 [0,76; 2,37]	17	13 (76,5)	2,76 [0,72; 5,55]	1,05 [0,47; 2,37]	0,899	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17	13 (76,5)	1,71 [0,76; 4,83]	12	10 (83,3)	1,84 [0,72; 5,55]	0,96 [0,41; 2,22]	0,918	0,542
Asien	5	5 (100,0)	0,82 [0,10; -]	8	6 (75,0)	0,97 [0,66; -]	1,82 [0,52; 6,33]	0,349	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11	7 (63,6)	1,41 [0,79; -]	19	14 (73,7)	2,27 [0,76; 4,21]	0,99 [0,39; 2,46]	0,975	
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Zweiteitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall</p>									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Husten

Tabelle 4G-95: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Husten des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Husten (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Alter (Jahre)									
< 65	17	12 (70,6)	2,76 [0,82; 4,40]	29	10 (34,5)	12,91 [4,07; -]	3,14 [1,35; 7,32]	0,008	0,614
≥ 65	16	6 (37,5)	5,19 [0,72; -]	10	3 (30,0)	Nicht erreicht [1,38; -]	1,95 [0,49; 7,85]	0,345	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17	10 (58,8)	2,76 [0,72; -]	12	4 (33,3)	Nicht erreicht [2,14; -]	3,69 [1,13; 12,06]	0,030	0,568
Asien	5	3 (60,0)	4,40 [0,10; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [1,81; -]	2,40 [0,39; 14,62]	0,343	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11	5 (45,5)	3,02 [0,76; -]	19	7 (36,8)	7,66 [2,14; -]	1,69 [0,53; 5,36]	0,372	
a: Datenschnitt: 09. Juli 2021									
b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: 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; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall									

EORTC QLQ-OES18: Symptomskala Sprechen

Tabelle 4G-96: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Sprechen des EORTC QLQ-OES18 der Studie KEYNOTE 590

Studie: KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-OES18 Sprechen (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}		
Geschlecht									
Weiblich	7	3 (42,9)	Nicht erreicht [0,72; -]	6	3 (50,0)	15,57 [1,41; -]	1,42 [0,24; 8,56]	0,703	0,675
Männlich	26	8 (30,8)	Nicht erreicht [1,51; -]	33	8 (24,2)	Nicht erreicht [5,13; -]	1,72 [0,64; 4,60]	0,279	
ECOG-Leistungsstatus									
0	16	4 (25,0)	Nicht erreicht [1,51; -]	22	5 (22,7)	Nicht erreicht [5,13; -]	1,33 [0,35; 4,95]	0,675	0,768
1	17	7 (41,2)	Nicht erreicht [0,72; -]	17	6 (35,3)	15,57 [2,76; -]	1,57 [0,52; 4,72]	0,425	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	17	4 (23,5)	Nicht erreicht [1,64; -]	12	3 (25,0)	15,57 [2,14; -]	1,98 [0,36; 10,88]	0,430	0,713
Asien	5	1 (20,0)	Nicht erreicht [0,95; -]	8	2 (25,0)	Nicht erreicht [1,81; -]	0,97 [0,09; 10,81]	0,983	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	11	6 (54,5)	1,35 [0,72; -]	19	6 (31,6)	Nicht erreicht [3,52; -]	2,38 [0,77; 7,43]	0,134	
<p>a: Datenschnitt: 09. Juli 2021</p> <p>b: Anzahl der Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test)</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Oesophageal Cancer 18 items; KI: Konfidenzintervall</p>									

Anhang 4-G22: Ergebnisse der Subgruppen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) – Meta-Analyse

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2 die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein statistisch nicht signifikanter Interaktionstest ($p \geq 0,05$) vorliegt, dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Tabelle 4G-97: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesamtüberleben – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	267	226 (84,6)	11,1 [9,7; 12,4]	246	232 (94,3)	10,2 [9,0; 11,5]	0,75 [0,62; 0,90]	0,002	0,612
Männlich	643	529 (82,3)	13,5 [12,5; 15,0]	664	589 (88,7)	11,6 [10,6; 12,2]	0,78 [0,69; 0,87]	< 0,001	
Alter (Jahre)									
< 65	546	464 (85,0)	12,8 [11,6; 13,9]	534	490 (91,8)	11,3 [10,2; 12,1]	0,75 [0,66; 0,85]	< 0,001	0,780
≥ 65	364	291 (79,9)	12,8 [10,9; 14,6]	376	331 (88,0)	11,2 [10,2; 11,9]	0,79 [0,67; 0,93]	0,004	
ECOG-Leistungsstatus									
0	356	283 (79,5)	16,0 [14,2; 18,7]	368	323 (87,8)	13,8 [12,3; 15,0]	0,77 [0,66; 0,90]	0,001	0,634
1	553	471 (85,2)	11,1 [10,3; 12,2]	542	498 (91,9)	9,2 [8,4; 10,4]	0,76 [0,67; 0,87]	< 0,001	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	332	283 (85,2)	12,0 [10,6; 13,1]	328	300 (91,5)	10,7 [9,8; 11,6]	0,79 [0,67; 0,94]	0,006	0,897
Asien	270	213 (78,9)	16,9 [14,5; 19,1]	269	228 (84,8)	13,3 [11,8; 14,9]	0,75 [0,62; 0,90]	0,002	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	308	259 (84,1)	10,4 [9,1; 11,9]	313	293 (93,6)	9,9 [8,7; 11,4]	0,77 [0,65; 0,91]	0,002	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	223	199 (89,2)	10,4 [8,6; 11,9]	227	211 (93,0)	9,9 [8,1; 11,4]	0,89 [0,73; 1,08]	0,221	0,341
Capecitabin + Oxaliplatin	528	419 (79,4)	13,7 [12,1; 15,4]	528	466 (88,3)	11,8 [10,7; 12,3]	0,73 [0,64; 0,84]	< 0,001	
Capecitabin + Cisplatin	159	137 (86,2)	14,1 [12,4; 16,5]	155	144 (92,9)	11,1 [8,9; 12,8]	0,75 [0,59; 0,95]	0,016	
Abstammung									
Asiatisch	283	223 (78,8)	16,1 [14,5; 19,0]	278	236 (84,9)	13,3 [11,8; 14,9]	0,75 [0,63; 0,90]	0,002	0,872

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Gesamtüberleben	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^{d,e}	
Nicht-Asiatisch	617	524 (84,9)	11,1 [10,2; 12,1]	619	572 (92,4)	10,2 [9,2; 11,2]	0,79 [0,70; 0,89]	< 0,001	
Krankheitsstatus									
Lokal fortgeschritten	42	37 (88,1)	10,9 [9,1; 15,8]	41	31 (75,6)	14,0 [8,0; 20,3]	1,26 [0,77; 2,08]	0,358	0,053
Metastasierend	865	715 (82,7)	12,9 [11,9; 13,8]	867	788 (90,9)	11,2 [10,5; 11,9]	0,75 [0,68; 0,83]	< 0,001	
Primäre Lokalisation									
Magen	662	543 (82,0)	12,4 [11,2; 13,5]	634	572 (90,2)	10,8 [9,8; 11,8]	0,75 [0,67; 0,85]	< 0,001	0,352
GEJ	245	209 (85,3)	13,6 [12,1; 16,0]	274	247 (90,1)	11,9 [10,6; 13,0]	0,81 [0,67; 0,98]	0,029	
Histologischer Subtyp									
Diffus	337	289 (85,8)	11,6 [10,4; 13,1]	323	301 (93,2)	10,0 [8,5; 11,4]	0,71 [0,60; 0,84]	< 0,001	0,309
Intestinale Metaplasie	345	281 (81,4)	13,7 [12,2; 16,1]	325	285 (87,7)	12,2 [11,2; 14,1]	0,83 [0,70; 0,97]	0,024	
Nicht Determinierbar	162	125 (77,2)	14,2 [11,5; 15,8]	204	180 (88,2)	11,7 [10,2; 12,7]	0,70 [0,55; 0,88]	0,002	
Tumorlast									
≥Median	424	359 (84,7)	12,1 [10,7; 13,0]	411	382 (92,9)	10,2 [8,9; 11,3]	0,74 [0,64; 0,85]	< 0,001	0,832
<Median	408	330 (80,9)	14,0 [12,2; 15,8]	422	376 (89,1)	11,9 [10,7; 13,0]	0,73 [0,63; 0,85]	< 0,001	
Anzahl der Metastasen									
≤2	500	399 (79,8)	14,4 [13,0; 16,1]	487	432 (88,7)	12,5 [11,5; 13,7]	0,76 [0,66; 0,87]	< 0,001	0,765
≥3	396	342 (86,4)	11,4 [10,4; 12,8]	409	377 (92,2)	9,7 [8,4; 10,6]	0,76 [0,65; 0,88]	< 0,001	
Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie									
Ja	182	138 (75,8)	18,8 [15,6; 21,8]	176	150 (85,2)	13,7 [12,0; 16,9]	0,76 [0,60; 0,96]	0,023	0,852
Nein	715	607 (84,9)	11,9 [11,1; 12,9]	719	657 (91,4)	10,6 [9,7; 11,5]	0,78 [0,70; 0,87]	< 0,001	
Lebermetastasen									
Ja	258	211 (81,8)	12,3 [11,1; 14,6]	253	227 (89,7)	11,5 [10,0; 12,2]	0,77 [0,64; 0,93]	0,006	0,628
Nein	359	287 (79,9)	13,3 [11,3; 15,3]	364	321 (88,2)	11,3 [10,0; 12,2]	0,73 [0,62; 0,85]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)

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

d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ: Gastroesophageal Junction; KI: Konfidenzintervall

Morbidität**Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*Tabelle 4G-98: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	
Geschlecht									
Weiblich	267	242 (90,6)	7,5 [6,8; 8,9]	246	240 (97,6)	6,6 [6,1; 7,1]	0,68 [0,57; 0,82]	< 0,001	0,449
Männlich	643	568 (88,3)	8,5 [7,7; 9,0]	664	637 (95,9)	7,3 [6,9; 7,7]	0,73 [0,65; 0,81]	< 0,001	
Alter (Jahre)									
< 65	546	491 (89,9)	8,4 [7,5; 9,0]	534	519 (97,2)	7,0 [6,5; 7,5]	0,67 [0,59; 0,76]	< 0,001	0,217
≥ 65	364	319 (87,6)	7,9 [7,2; 9,1]	376	358 (95,2)	7,2 [6,6; 7,7]	0,78 [0,67; 0,91]	0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	356	310 (87,1)	9,1 [7,9; 10,2]	368	358 (97,3)	8,0 [7,4; 8,5]	0,69 [0,59; 0,80]	< 0,001	0,941
1	553	499 (90,2)	7,7 [7,2; 8,4]	542	519 (95,8)	6,5 [6,1; 6,9]	0,73 [0,65; 0,83]	< 0,001	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	332	305 (91,9)	7,5 [6,6; 8,1]	328	322 (98,2)	7,1 [6,3; 7,6]	0,74 [0,63; 0,87]	< 0,001	0,698
Asien	270	236 (87,4)	8,8 [8,2; 9,5]	269	253 (94,1)	7,1 [6,5; 7,4]	0,71 [0,59; 0,84]	< 0,001	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	308	269 (87,3)	8,2 [7,3; 10,0]	313	302 (96,5)	7,2 [6,5; 8,0]	0,69 [0,59; 0,82]	< 0,001	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	223	208 (93,3)	7,4 [6,5; 8,0]	227	225 (99,1)	6,9 [6,2; 7,5]	0,73 [0,60; 0,88]	0,001	0,746
Capecitabin + Oxaliplatin	528	459 (86,9)	8,6 [7,6; 9,3]	528	501 (94,9)	7,3 [6,9; 7,9]	0,73 [0,64; 0,83]	< 0,001	
Capecitabin + Cisplatin	159	143 (89,9)	8,6 [7,2; 9,1]	155	151 (97,4)	6,2 [5,7; 7,2]	0,67 [0,54; 0,85]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)

b: Anzahl der Patient:innen: Intention-to-Treat Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Intention-to-Treat Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)

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

d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie

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

f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4G-99: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Erschöpfung – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
Geschlecht									
Weiblich	243	172 (70,8)	1,64 [1,41; 2,10]	225	150 (66,7)	1,64 [1,38; 2,83]	1,03 [0,83; 1,29]	0,774	0,306
Männlich	595	405 (68,1)	1,77 [1,45; 2,30]	635	445 (70,1)	2,04 [1,45; 2,14]	0,92 [0,80; 1,05]	0,219	
Alter (Jahre)									
< 65	506	341 (67,4)	2,14 [1,64; 2,76]	509	341 (67,0)	2,14 [1,58; 2,83]	0,97 [0,83; 1,13]	0,691	0,702
≥ 65	332	236 (71,1)	1,45 [1,35; 1,68]	351	254 (72,4)	1,41 [1,22; 2,04]	0,94 [0,78; 1,12]	0,465	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	242 (71,4)	1,48 [1,38; 2,10]	353	270 (76,5)	1,41 [1,05; 1,45]	0,88 [0,74; 1,05]	0,158	0,225
1	499	335 (67,1)	2,07 [1,61; 2,33]	507	325 (64,1)	2,20 [1,91; 2,83]	1,01 [0,87; 1,18]	0,909	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	220 (73,1)	1,45 [1,38; 1,71]	302	220 (72,8)	1,51 [1,38; 2,10]	0,98 [0,82; 1,19]	0,872	0,858
Asien	251	167 (66,5)	2,27 [1,45; 3,75]	255	176 (69,0)	2,10 [1,41; 2,79]	0,89 [0,72; 1,10]	0,270	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	190 (66,4)	2,10 [1,48; 2,73]	303	199 (65,7)	1,84 [1,41; 2,73]	0,96 [0,79; 1,18]	0,712	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	136 (68,3)	1,64 [1,41; 2,30]	206	136 (66,0)	2,10 [1,41; 2,92]	1,06 [0,84; 1,35]	0,615	0,127
Capecitabin + Oxaliplatin	496	342 (69,0)	1,84 [1,45; 2,27]	508	344 (67,7)	2,10 [1,48; 2,37]	0,98 [0,84; 1,14]	0,797	
Capecitabin + Cisplatin	143	99 (69,2)	1,68 [1,35; 2,83]	146	115 (78,8)	1,38 [0,95; 1,48]	0,74 [0,57; 0,97]	0,030	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie									
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%) Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest ^f
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall						

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4G-100: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	144 (59,3)	2,33 [1,61; 3,02]	225	144 (64,0)	1,84 [1,45; 2,20]	0,85 [0,67; 1,07]	0,167	0,368
Männlich	595	352 (59,2)	2,53 [2,10; 3,22]	635	369 (58,1)	2,76 [2,10; 2,96]	0,98 [0,85; 1,13]	0,781	
Alter (Jahre)									
< 65	506	310 (61,3)	2,30 [2,04; 2,79]	509	324 (63,7)	2,17 [1,84; 2,69]	0,92 [0,78; 1,07]	0,275	0,443
≥ 65	332	186 (56,0)	2,79 [2,14; 4,21]	351	189 (53,8)	2,56 [2,07; 4,21]	1,01 [0,83; 1,24]	0,918	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	221 (65,2)	2,10 [1,51; 2,53]	353	219 (62,0)	2,10 [1,51; 2,76]	1,06 [0,88; 1,28]	0,535	0,161
1	499	275 (55,1)	2,79 [2,40; 4,30]	507	294 (58,0)	2,43 [2,10; 2,89]	0,87 [0,74; 1,03]	0,108	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	197 (65,4)	2,10 [1,51; 2,73]	302	199 (65,9)	1,94 [1,45; 2,33]	0,94 [0,77; 1,14]	0,521	0,947
Asien	251	129 (51,4)	5,78 [2,92; 9,92]	255	131 (51,4)	4,14 [2,40; 10,28]	0,94 [0,74; 1,20]	0,622	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	170 (59,4)	2,10 [1,58; 2,69]	303	183 (60,4)	2,10 [1,54; 2,79]	0,98 [0,79; 1,21]	0,832	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall</p>									

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-101: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Schmerzen (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	134 (55,1)	4,80 [2,99; 6,93]	225	132 (58,7)	3,29 [2,23; 4,60]	0,81 [0,63; 1,03]	0,089	0,342
Männlich	595	336 (56,5)	5,32 [4,21; 6,11]	635	352 (55,4)	4,47 [3,68; 5,59]	0,92 [0,79; 1,07]	0,289	
Alter (Jahre)									
< 65	506	281 (55,5)	5,75 [4,34; 6,97]	509	286 (56,2)	4,57 [3,55; 5,59]	0,85 [0,72; 1,01]	0,059	0,532
≥ 65	332	189 (56,9)	4,40 [2,79; 5,98]	351	198 (56,4)	3,78 [2,60; 4,80]	0,96 [0,78; 1,17]	0,665	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	199 (58,7)	4,40 [2,83; 5,82]	353	216 (61,2)	4,34 [2,89; 5,52]	0,89 [0,74; 1,09]	0,261	0,971
1	499	271 (54,3)	5,75 [4,21; 6,97]	507	268 (52,9)	4,17 [3,06; 5,55]	0,90 [0,76; 1,07]	0,222	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	178 (59,1)	4,17 [2,83; 5,52]	302	177 (58,6)	4,07 [2,89; 4,63]	0,94 [0,76; 1,16]	0,558	0,230
Asien	251	128 (51,0)	6,97 [4,96; 8,84]	255	147 (57,6)	4,90 [2,89; 6,70]	0,76 [0,60; 0,96]	0,021	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	164 (57,3)	4,67 [2,60; 6,93]	303	160 (52,8)	4,21 [3,02; 6,93]	0,98 [0,79; 1,23]	0,869	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	118 (59,3)	4,17 [2,60; 6,01]	206	115 (55,8)	3,75 [2,86; 4,63]	0,94 [0,73; 1,22]	0,659	0,571
Capecitabin + Oxaliplatin	496	277 (55,8)	5,52 [4,34; 6,90]	508	286 (56,3)	4,60 [3,48; 5,59]	0,91 [0,77; 1,08]	0,275	
Capecitabin + Cisplatin	143	75 (52,4)	5,78 [3,55; 8,54]	146	83 (56,8)	4,07 [2,33; 6,01]	0,77 [0,56; 1,06]	0,109	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

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

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Dyspnö*Tabelle 4G-102: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dyspnö – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	101 (41,6)	8,90 [5,62; -]	225	100 (44,4)	5,55 [4,44; 9,69]	0,89 [0,67; 1,17]	0,406	0,512
Männlich	595	273 (45,9)	8,61 [6,01; 11,73]	635	284 (44,7)	7,62 [5,88; 9,30]	0,96 [0,81; 1,13]	0,614	
Alter (Jahre)									
< 65	506	221 (43,7)	9,73 [7,23; 14,36]	509	229 (45,0)	7,33 [5,59; 8,67]	0,88 [0,73; 1,07]	0,195	0,350
≥ 65	332	153 (46,1)	6,80 [5,29; 11,20]	351	155 (44,2)	7,00 [4,67; 11,07]	1,03 [0,82; 1,28]	0,825	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	154 (45,4)	9,13 [5,91; 13,80]	353	176 (49,9)	7,33 [4,67; 9,10]	0,87 [0,70; 1,08]	0,208	0,430
1	499	220 (44,1)	8,48 [5,85; 12,65]	507	208 (41,0)	7,16 [5,55; 9,69]	1,00 [0,83; 1,21]	> 0,999	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	137 (45,5)	7,39 [5,52; 14,36]	302	155 (51,3)	4,96 [4,34; 6,93]	0,81 [0,64; 1,02]	0,079	0,338
Asien	251	118 (47,0)	9,13 [5,72; 13,34]	255	113 (44,3)	8,77 [4,83; 12,22]	0,97 [0,75; 1,26]	0,820	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	119 (41,6)	9,13 [6,74; 20,50]	303	116 (38,3)	9,10 [6,93; -]	1,06 [0,82; 1,38]	0,642	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	83 (41,7)	9,04 [5,75; 12,68]	206	96 (46,6)	5,55 [4,37; 8,35]	0,84 [0,62; 1,12]	0,235	0,141
Capecitabin + Oxaliplatin	496	227 (45,8)	8,90 [5,91; 12,65]	508	213 (41,9)	9,30 [7,16; 11,27]	1,06 [0,88; 1,27]	0,565	
Capecitabin + Cisplatin	143	64 (44,8)	8,61 [3,98; -]	146	75 (51,4)	4,21 [2,79; 6,60]	0,73 [0,52; 1,03]	0,071	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-103: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schlaflosigkeit – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	103 (42,4)	7,59 [5,59; 12,45]	225	96 (42,7)	6,77 [4,80; 10,58]	0,89 [0,67; 1,18]	0,411	0,810
Männlich	595	276 (46,4)	8,54 [6,77; 11,07]	635	310 (48,8)	5,91 [5,16; 7,16]	0,84 [0,72; 1,00]	0,044	
Alter (Jahre)									
< 65	506	230 (45,5)	9,46 [6,74; 12,22]	509	242 (47,5)	6,18 [5,55; 8,28]	0,84 [0,70; 1,01]	0,068	0,939
≥ 65	332	149 (44,9)	7,20 [5,78; 10,15]	351	164 (46,7)	5,59 [3,78; 7,39]	0,87 [0,70; 1,09]	0,230	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	156 (46,0)	8,97 [5,75; 13,80]	353	193 (54,7)	5,68 [3,84; 6,97]	0,75 [0,60; 0,92]	0,007	0,096
1	499	223 (44,7)	7,49 [6,74; 10,74]	507	213 (42,0)	6,18 [5,45; 8,51]	0,95 [0,78; 1,14]	0,574	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	139 (46,2)	7,06 [4,63; 12,29]	302	143 (47,4)	5,78 [4,80; 8,08]	0,94 [0,74; 1,19]	0,614	0,484
Asien	251	111 (44,2)	10,74 [7,16; 18,83]	255	126 (49,4)	6,14 [4,63; 8,51]	0,74 [0,57; 0,95]	0,020	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	129 (45,1)	7,49 [5,75; 11,07]	303	137 (45,2)	6,57 [3,78; 9,10]	0,90 [0,70; 1,14]	0,383	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	85 (42,7)	8,67 [5,52; -]	206	90 (43,7)	6,24 [4,24; 12,02]	0,89 [0,66; 1,20]	0,441	0,117
Capecitabin + Oxaliplatin	496	235 (47,4)	7,59 [5,88; 10,15]	508	241 (47,4)	6,77 [5,52; 8,54]	0,93 [0,77; 1,11]	0,408	
Capecitabin + Cisplatin	143	59 (41,3)	12,91 [4,86; -]	146	75 (51,4)	4,96 [2,76; 6,14]	0,61 [0,43; 0,86]	0,005	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

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

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust

Tabelle 4G-104: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Appetitverlust – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	125 (51,4)	4,17 [2,33; 7,06]	225	105 (46,7)	5,82 [3,84; 10,58]	1,03 [0,80; 1,34]	0,804	0,438
Männlich	595	311 (52,3)	5,59 [4,37; 7,03]	635	332 (52,3)	4,57 [3,68; 5,68]	0,91 [0,78; 1,07]	0,252	
Alter (Jahre)									
< 65	506	246 (48,6)	6,87 [5,26; 7,85]	509	243 (47,7)	6,01 [4,57; 8,25]	0,94 [0,78; 1,12]	0,485	0,882
≥ 65	332	190 (57,2)	2,92 [2,27; 5,29]	351	194 (55,3)	3,02 [2,14; 4,57]	0,97 [0,79; 1,18]	0,759	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	194 (57,2)	4,63 [2,92; 6,41]	353	216 (61,2)	2,79 [2,10; 4,17]	0,83 [0,68; 1,00]	0,056	0,075
1	499	242 (48,5)	5,78 [4,17; 7,82]	507	221 (43,6)	6,93 [4,99; 11,56]	1,06 [0,88; 1,28]	0,523	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	154 (51,2)	4,86 [3,75; 6,87]	302	158 (52,3)	4,63 [3,19; 5,55]	0,91 [0,73; 1,13]	0,396	0,816
Asien	251	136 (54,2)	5,78 [3,68; 7,36]	255	130 (51,0)	5,82 [3,02; 8,25]	0,95 [0,74; 1,21]	0,657	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	146 (51,0)	5,78 [2,53; 8,31]	303	149 (49,2)	4,47 [3,45; 7,16]	0,99 [0,79; 1,25]	0,951	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	101 (50,8)	4,67 [3,75; 7,39]	206	111 (53,9)	3,94 [2,83; 5,09]	0,90 [0,68; 1,18]	0,433	0,702
Capecitabin + Oxaliplatin	496	259 (52,2)	5,55 [3,68; 7,06]	508	250 (49,2)	5,82 [4,57; 7,20]	0,99 [0,83; 1,18]	0,919	
Capecitabin + Cisplatin	143	76 (53,1)	4,96 [2,53; 7,16]	146	76 (52,1)	4,07 [2,04; 6,90]	0,87 [0,63; 1,20]	0,398	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung

Tabelle 4G-105: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Verstopfung – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Verstopfung (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	108 (44,4)	6,87 [4,63; 10,84]	225	102 (45,3)	6,77 [3,15; 9,23]	0,86 [0,65; 1,13]	0,269	0,820
Männlich	595	268 (45,0)	9,27 [7,16; 13,80]	635	312 (49,1)	6,44 [4,83; 8,35]	0,81 [0,69; 0,95]	0,012	
Alter (Jahre)									
< 65	506	221 (43,7)	10,74 [6,90; 16,62]	509	249 (48,9)	6,18 [4,34; 8,48]	0,78 [0,65; 0,94]	0,008	0,348
≥ 65	332	155 (46,7)	7,20 [5,78; 9,89]	351	165 (47,0)	6,70 [3,45; 8,48]	0,90 [0,72; 1,12]	0,333	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	163 (48,1)	7,59 [4,63; 10,84]	353	188 (53,3)	5,68 [3,71; 7,52]	0,82 [0,67; 1,02]	0,072	0,865
1	499	213 (42,7)	10,45 [6,54; 14,32]	507	226 (44,6)	6,70 [5,03; 8,48]	0,82 [0,68; 0,99]	0,040	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	149 (49,5)	5,45 [2,99; 7,16]	302	156 (51,7)	5,13 [3,29; 7,03]	0,92 [0,74; 1,16]	0,495	0,455
Asien	251	115 (45,8)	9,89 [7,20; 14,03]	255	127 (49,8)	6,77 [2,79; 10,84]	0,74 [0,57; 0,95]	0,019	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	112 (39,2)	11,79 [7,23; -]	303	131 (43,2)	6,93 [5,78; 9,23]	0,79 [0,61; 1,02]	0,073	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall									

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

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö*Tabelle 4G-106: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Diarrhö – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea (10 points)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	118 (48,6)	4,90 [2,92; 9,13]	225	102 (45,3)	5,59 [3,12; 11,99]	1,05 [0,80; 1,37]	0,721	0,654
Männlich	595	287 (48,2)	6,24 [5,52; 9,23]	635	294 (46,3)	5,88 [4,40; 9,20]	0,97 [0,82; 1,14]	0,715	
Alter (Jahre)									
< 65	506	244 (48,2)	6,01 [4,44; 9,23]	509	234 (46,0)	6,83 [4,53; 11,11]	1,01 [0,85; 1,21]	0,892	0,734
≥ 65	332	161 (48,5)	5,59 [4,37; 9,13]	351	162 (46,2)	5,59 [3,35; 9,79]	0,96 [0,77; 1,20]	0,745	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	158 (52,5)	4,40 [2,79; 7,33]	302	150 (49,7)	5,06 [2,89; 8,38]	1,01 [0,81; 1,27]	0,919	0,986
Asien	251	112 (44,6)	8,51 [5,62; -]	255	106 (41,6)	11,27 [5,75; 20,76]	0,98 [0,75; 1,28]	0,897	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	135 (47,2)	6,11 [3,06; 9,13]	303	140 (46,2)	4,30 [2,83; -]	1,00 [0,79; 1,27]	0,988	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	96 (48,2)	5,75 [4,17; 8,51]	206	90 (43,7)	6,90 [4,17; -]	1,12 [0,84; 1,50]	0,433	0,121
Capecitabin + Oxaliplatin	496	248 (50,0)	5,72 [3,19; 8,51]	508	236 (46,5)	5,72 [4,24; 8,64]	1,03 [0,86; 1,24]	0,714	
Capecitabin + Cisplatin	143	61 (42,7)	9,76 [5,55; -]	146	70 (47,9)	5,09 [2,30; 11,99]	0,72 [0,51; 1,02]	0,067	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall</p>									

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Dysphagie

Tabelle 4G-107: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Dysphagie (10 Punkte)	QLQ (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
		N ^b	n (%)		N ^b	n (%)				
Geschlecht										
Weiblich		224	109 (48,7)	5,75 [4,17; 7,06]	205	111 (54,1)	4,21 [2,23; 5,72]	0,78 [0,60; 1,02]	0,073	0,243
Männlich		550	282 (51,3)	7,23 [6,01; 8,51]	574	285 (49,7)	6,93 [5,32; 8,38]	0,91 [0,77; 1,07]	0,258	
Alter (Jahre)										
< 65		468	233 (49,8)	7,23 [6,11; 8,51]	452	226 (50,0)	6,87 [4,63; 7,29]	0,83 [0,69; 1,00]	0,050 ^e	0,497
≥ 65		306	158 (51,6)	5,75 [3,68; 7,16]	327	170 (52,0)	4,30 [2,60; 7,75]	0,93 [0,75; 1,15]	0,497	
ECOG-Leistungsstatus										
0		313	176 (56,2)	6,21 [4,53; 7,39]	317	168 (53,0)	6,93 [4,14; 10,02]	0,93 [0,75; 1,15]	0,524	0,316
1		461	215 (46,6)	7,16 [5,78; 9,73]	462	228 (49,4)	5,45 [4,17; 7,06]	0,82 [0,68; 0,99]	0,037	
Region										
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien		282	134 (47,5)	6,93 [5,29; 9,99]	287	140 (48,8)	7,00 [4,44; 9,76]	0,88 [0,69; 1,11]	0,286	0,890
Asien		229	120 (52,4)	7,39 [5,75; 10,42]	226	120 (53,1)	5,32 [3,06; 7,75]	0,81 [0,63; 1,04]	0,100	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)		263	137 (52,1)	6,11 [4,17; 8,25]	266	136 (51,1)	5,55 [2,83; 7,62]	0,91 [0,72; 1,16]	0,440	
Chemotherapie										
5-FU + Cisplatin		164	76 (46,3)	7,20 [4,90; 9,89]	164	76 (46,3)	5,95 [3,02; 10,42]	0,91 [0,66; 1,25]	0,542	0,761
Capecitabin + Oxaliplatin		468	236 (50,4)	7,06 [5,78; 8,51]	470	242 (51,5)	6,93 [4,44; 7,75]	0,90 [0,75; 1,07]	0,237	
Capecitabin + Cisplatin		142	79 (55,6)	5,95 [4,27; 8,51]	145	78 (53,8)	3,45 [2,07; 6,44]	0,77 [0,56; 1,06]	0,104	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
g: Ungerundeter p-Wert der Interaktion $< 0,05$
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-Dysphagie (10 Punkte)	QLQ-	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall								

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

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Schmerzen

Tabelle 4G-108: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Schmerzen (10 Punkte)	QLQ (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
		Geschlecht								
Weiblich		224	80 (35,7)	13,34 [7,06; -]	205	83 (40,5)	8,12 [5,45; 15,80]	0,79 [0,58; 1,08]	0,139	0,775
Männlich		550	204 (37,1)	14,06 [11,11; 24,94]	574	224 (39,0)	11,24 [8,35; 13,77]	0,81 [0,67; 0,98]	0,028	
Alter (Jahre)										
< 65		468	174 (37,2)	16,99 [11,07; -]	452	174 (38,5)	9,89 [8,31; 13,77]	0,82 [0,66; 1,02]	0,069	0,642
≥ 65		306	110 (35,9)	11,83 [8,51; -]	327	133 (40,7)	9,27 [7,43; 14,62]	0,78 [0,61; 1,00]	0,054	
ECOG-Leistungsstatus										
0		313	126 (40,3)	12,25 [8,31; -]	317	132 (41,6)	11,24 [8,08; 15,28]	0,88 [0,69; 1,13]	0,312	0,425
1		461	158 (34,3)	17,97 [11,11; -]	462	175 (37,9)	9,66 [8,31; 13,14]	0,75 [0,60; 0,93]	0,009	
Region										
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien		282	104 (36,9)	11,83 [8,15; -]	287	124 (43,2)	8,51 [6,64; 10,81]	0,74 [0,57; 0,96]	0,023	0,726
Asien		229	77 (33,6)	17,97 [12,25; -]	226	79 (35,0)	13,14 [11,66; -]	0,81 [0,59; 1,11]	0,189	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)		263	103 (39,2)	11,47 [8,31; 20,80]	266	104 (39,1)	9,27 [8,08; 15,80]	0,88 [0,67; 1,15]	0,347	
Chemotherapie										
5-FU + Cisplatin		164	56 (34,1)	13,34 [8,31; -]	164	56 (34,1)	11,24 [8,77; -]	0,89 [0,61; 1,29]	0,528	0,171
Capecitabin + Oxaliplatin		468	178 (38,0)	14,23 [10,71; -]	470	186 (39,6)	9,82 [8,12; 13,77]	0,86 [0,70; 1,06]	0,151	
Capecitabin + Cisplatin		142	50 (35,2)	16,99 [8,31; -]	145	65 (44,8)	7,43 [4,07; 13,80]	0,58 [0,40; 0,84]	0,004	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Reflux

Tabelle 4G-109: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Reflux des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Reflux (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}		
Geschlecht										
Weiblich	224	104 (46,4)	7,06 [3,02; 12,45]	205	100 (48,8)	4,40 [2,37; 7,43]	0,86 [0,65; 1,14]	0,289	0,448	
Männlich	550	303 (55,1)	5,36 [3,02; 7,16]	574	306 (53,3)	4,17 [2,99; 6,01]	0,94 [0,80; 1,11]	0,484		
Alter (Jahre)										
< 65	468	240 (51,3)	5,98 [4,40; 8,54]	452	230 (50,9)	4,44 [3,12; 7,20]	0,91 [0,76; 1,10]	0,331	0,926	
≥ 65	306	167 (54,6)	4,37 [2,53; 7,16]	327	176 (53,8)	2,96 [2,37; 5,75]	0,92 [0,75; 1,14]	0,450		
ECOG-Leistungsstatus										
0	313	179 (57,2)	4,17 [2,40; 7,39]	317	167 (52,7)	5,06 [3,06; 7,43]	1,08 [0,87; 1,33]	0,484	0,064	
1	461	228 (49,5)	6,41 [4,67; 9,53]	462	239 (51,7)	3,12 [2,79; 5,88]	0,81 [0,67; 0,97]	0,022		
Region										
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	282	154 (54,6)	4,63 [2,79; 7,06]	287	155 (54,0)	4,11 [2,79; 6,44]	0,95 [0,76; 1,19]	0,685	0,756	
Asien	229	115 (50,2)	8,54 [5,59; 11,04]	226	109 (48,2)	7,10 [4,27; 10,81]	0,94 [0,72; 1,22]	0,628		
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	263	138 (52,5)	4,17 [2,76; 8,31]	266	142 (53,4)	2,89 [2,17; 4,40]	0,86 [0,68; 1,09]	0,199		
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall</p>										

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

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Einschränkungen beim Essen

Tabelle 4G-110: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Einschränkungen beim Essen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Einschränkungen beim Essen (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	224	91 (40,6)	7,95 [5,45; -]	205	84 (41,0)	8,77 [6,54; -]	0,92 [0,69; 1,24]	0,600	0,689
Männlich	550	248 (45,1)	8,84 [7,56; 11,93]	574	248 (43,2)	8,48 [6,57; 11,66]	0,93 [0,78; 1,12]	0,449	
Alter (Jahre)									
< 65	468	195 (41,7)	10,38 [7,82; 16,46]	452	175 (38,7)	11,07 [8,77; 15,41]	0,98 [0,80; 1,21]	0,849	0,419
≥ 65	306	144 (47,1)	7,06 [4,60; 10,48]	327	157 (48,0)	5,55 [4,14; 7,52]	0,87 [0,70; 1,09]	0,238	
ECOG-Leistungsstatus									
0	313	141 (45,0)	8,51 [6,93; 13,86]	317	148 (46,7)	8,31 [5,98; 11,66]	0,86 [0,69; 1,09]	0,218	0,481
1	461	198 (43,0)	9,23 [6,70; 12,35]	462	184 (39,8)	9,00 [6,54; 13,80]	0,97 [0,80; 1,19]	0,798	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	282	124 (44,0)	8,05 [5,52; 11,70]	287	124 (43,2)	7,89 [5,82; 13,11]	0,95 [0,74; 1,22]	0,677	0,955
Asien	229	105 (45,9)	8,84 [6,01; 15,21]	226	102 (45,1)	7,16 [4,76; 15,41]	0,89 [0,68; 1,17]	0,398	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	263	110 (41,8)	11,07 [6,74; 22,37]	266	106 (39,8)	10,02 [6,57; -]	0,95 [0,72; 1,24]	0,691	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	164	70 (42,7)	8,31 [6,21; -]	164	65 (39,6)	12,19 [4,60; -]	1,01 [0,72; 1,42]	0,959	0,140
Capecitabin + Oxaliplatin	468	202 (43,2)	10,48 [6,93; 14,23]	470	193 (41,1)	9,82 [7,16; 13,80]	1,00 [0,82; 1,22]	0,984	
Capecitabin + Cisplatin	142	67 (47,2)	8,31 [5,88; 9,66]	145	74 (51,0)	4,17 [2,56; 7,52]	0,67 [0,48; 0,94]	0,019	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Angst

Tabelle 4G-111: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Angst des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Angst (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Patient:innen mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}			
		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]						
Geschlecht										
Weiblich	224	103 (46,0)	5,78 [3,55; 12,45]	205	96 (46,8)	7,03 [2,79; 9,17]	0,92 [0,69; 1,22]	0,552	0,667	
Männlich	550	274 (49,8)	7,03 [4,34; 9,40]	574	308 (53,7)	4,07 [2,83; 5,52]	0,85 [0,72; 1,00]	0,044		
Alter (Jahre)										
< 65	468	207 (44,2)	9,73 [6,74; 15,18]	452	219 (48,5)	6,93 [4,14; 8,31]	0,85 [0,70; 1,03]	0,102	0,909	
≥ 65	306	170 (55,6)	4,14 [2,43; 6,93]	327	185 (56,6)	2,83 [2,14; 4,17]	0,86 [0,70; 1,06]	0,157		
ECOG-Leistungsstatus										
0	313	157 (50,2)	7,06 [4,17; 9,76]	317	178 (56,2)	3,84 [2,76; 6,31]	0,82 [0,66; 1,01]	0,065	0,542	
1	461	220 (47,7)	6,77 [4,34; 9,73]	462	226 (48,9)	4,30 [2,86; 7,39]	0,89 [0,74; 1,08]	0,238		
Region										
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	282	129 (45,7)	7,39 [4,24; 14,98]	287	141 (49,1)	5,29 [3,09; 8,54]	0,87 [0,68; 1,10]	0,242	0,580	
Asien	229	115 (50,2)	8,35 [4,30; 11,14]	226	127 (56,2)	4,17 [2,17; 5,82]	0,77 [0,60; 0,99]	0,045		
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	263	133 (50,6)	5,72 [2,89; 7,95]	266	136 (51,1)	3,25 [2,30; 8,31]	0,93 [0,73; 1,19]	0,573		
Chemotherapie										
5-FU + Cisplatin	164	81 (49,4)	7,16 [3,75; 9,86]	164	77 (47,0)	6,24 [2,76; -]	0,97 [0,71; 1,33]	0,846	0,559	
Capecitabin + Oxaliplatin	468	219 (46,8)	7,06 [5,72; 11,37]	470	247 (52,6)	4,40 [2,99; 6,93]	0,81 [0,68; 0,97]	0,024		
Capecitabin + Cisplatin	142	77 (54,2)	4,07 [2,27; 8,28]	145	80 (55,2)	2,79 [2,07; 4,40]	0,88 [0,64; 1,21]	0,435		
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)										
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)										
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten										
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie										
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)										
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie										
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall										

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Mundtrockenheit

Tabelle 4G-112: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Mundtrockenheit des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Mundtrockenheit (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	224	119 (53,1)	2,79 [2,27; 4,53]	205	102 (49,8)	4,17 [2,76; 8,44]	1,07 [0,82; 1,40]	0,595	0,681
Männlich	550	307 (55,8)	3,58 [2,86; 4,67]	574	301 (52,4)	4,14 [2,79; 5,78]	1,01 [0,86; 1,19]	0,872	
Alter (Jahre)									
< 65	468	253 (54,1)	4,17 [2,92; 5,52]	452	230 (50,9)	4,40 [2,92; 5,88]	1,01 [0,84; 1,21]	0,927	0,598
≥ 65	306	173 (56,5)	2,79 [2,14; 3,58]	327	173 (52,9)	3,25 [2,56; 5,82]	1,07 [0,87; 1,33]	0,505	
ECOG-Leistungsstatus									
0	313	180 (57,5)	3,09 [2,33; 4,63]	317	172 (54,3)	4,17 [2,56; 6,05]	1,08 [0,88; 1,34]	0,448	0,583
1	461	246 (53,4)	3,45 [2,76; 4,80]	462	231 (50,0)	4,17 [2,83; 5,88]	1,00 [0,83; 1,20]	0,989	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	282	176 (62,4)	2,23 [2,04; 2,92]	287	154 (53,7)	2,99 [2,37; 4,80]	1,26 [1,01; 1,56]	0,037	0,098
Asien	229	114 (49,8)	5,59 [3,09; 12,25]	226	104 (46,0)	6,05 [4,21; 14,49]	0,98 [0,75; 1,28]	0,908	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	263	136 (51,7)	4,53 [2,66; 6,21]	266	145 (54,5)	3,02 [2,17; 5,52]	0,87 [0,69; 1,10]	0,245	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	164	89 (54,3)	3,09 [2,10; 5,29]	164	87 (53,0)	3,29 [2,56; 6,60]	1,05 [0,78; 1,41]	0,757	0,861
Capecitabin + Oxaliplatin	468	255 (54,5)	3,75 [2,83; 4,86]	470	235 (50,0)	4,80 [2,96; 6,28]	1,05 [0,88; 1,26]	0,564	
Capecitabin + Cisplatin	142	82 (57,7)	2,76 [2,17; 5,55]	145	81 (55,9)	2,99 [1,64; 6,05]	0,96 [0,70; 1,30]	0,776	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

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

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Geschmacksstörungen

Tabelle 4G-113: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Geschmacksstörungen des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Geschmacksstörungen (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	224	133 (59,4)	2,33 [2,10; 2,99]	205	125 (61,0)	2,23 [1,54; 2,79]	0,89 [0,70; 1,14]	0,348	0,403
Männlich	550	334 (60,7)	2,79 [2,20; 3,65]	574	337 (58,7)	2,83 [2,27; 3,55]	1,00 [0,86; 1,16]	0,963	
Alter (Jahre)									
< 65	468	286 (61,1)	2,76 [2,20; 3,09]	452	264 (58,4)	2,79 [2,17; 4,14]	1,02 [0,86; 1,21]	0,825	0,370
≥ 65	306	181 (59,2)	2,53 [2,10; 3,75]	327	198 (60,6)	2,33 [1,81; 2,92]	0,90 [0,74; 1,10]	0,309	
ECOG-Leistungsstatus									
0	313	202 (64,5)	2,20 [1,77; 2,83]	317	207 (65,3)	2,56 [1,64; 3,02]	0,98 [0,81; 1,19]	0,853	0,957
1	461	265 (57,5)	2,83 [2,33; 4,14]	462	255 (55,2)	2,79 [2,27; 3,48]	0,97 [0,81; 1,15]	0,699	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	282	188 (66,7)	2,17 [1,87; 2,33]	287	185 (64,5)	2,10 [1,61; 2,79]	1,01 [0,82; 1,23]	0,945	0,168
Asien	229	134 (58,5)	3,94 [2,79; 5,49]	226	114 (50,4)	4,37 [2,92; 5,88]	1,12 [0,87; 1,44]	0,365	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	263	145 (55,1)	2,76 [2,17; 4,14]	266	163 (61,3)	2,30 [1,81; 2,83]	0,82 [0,65; 1,02]	0,081	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	164	103 (62,8)	2,30 [1,68; 4,14]	164	102 (62,2)	2,20 [1,48; 3,25]	0,96 [0,73; 1,27]	0,789	0,920
Capecitabin + Oxaliplatin	468	265 (56,6)	2,99 [2,56; 4,24]	470	267 (56,8)	2,79 [2,33; 4,14]	0,96 [0,81; 1,13]	0,602	
Capecitabin + Cisplatin	142	99 (69,7)	2,07 [1,48; 2,33]	145	93 (64,1)	2,10 [1,45; 2,83]	1,02 [0,77; 1,35]	0,906	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

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

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Körperbild

Tabelle 4G-114: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Körperbild des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Körperbild (10 Punkte)	QLQ- (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
		Geschlecht								
Weiblich		224	112 (50,0)	5,19 [2,89; 7,62]	205	82 (40,0)	6,93 [4,63; -]	1,27 [0,96; 1,70]	0,098	0,055
Männlich		550	253 (46,0)	9,27 [5,88; 11,79]	574	273 (47,6)	6,24 [4,63; 8,25]	0,91 [0,77; 1,08]	0,287	
Alter (Jahre)										
< 65		468	206 (44,0)	9,69 [6,05; 20,47]	452	194 (42,9)	8,12 [6,41; 12,52]	1,01 [0,83; 1,23]	0,917	0,954
≥ 65		306	159 (52,0)	4,86 [2,96; 7,33]	327	161 (49,2)	5,52 [3,48; 6,77]	0,99 [0,79; 1,23]	0,927	
ECOG-Leistungsstatus										
0		313	158 (50,5)	5,68 [3,25; 9,27]	317	156 (49,2)	6,24 [4,34; 8,77]	1,03 [0,82; 1,28]	0,819	0,730
1		461	207 (44,9)	8,31 [5,75; 10,45]	462	199 (43,1)	6,64 [5,06; 8,58]	0,97 [0,80; 1,18]	0,762	
Region										
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien		282	131 (46,5)	5,98 [3,98; 10,45]	287	126 (43,9)	6,24 [4,63; 14,06]	1,08 [0,84; 1,38]	0,547	0,204
Asien		229	100 (43,7)	10,45 [6,14; -]	226	106 (46,9)	6,83 [5,52; 11,01]	0,81 [0,61; 1,06]	0,128	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)		263	134 (51,0)	4,86 [2,79; 8,58]	266	123 (46,2)	5,59 [3,78; 10,02]	1,11 [0,87; 1,42]	0,408	
Chemotherapie										
5-FU + Cisplatin		164	84 (51,2)	4,86 [2,10; 8,38]	164	82 (50,0)	4,90 [3,52; 6,93]	1,07 [0,79; 1,46]	0,651	0,693
Capecitabin + Oxaliplatin		468	216 (46,2)	8,15 [5,98; 10,84]	470	205 (43,6)	7,39 [6,21; 10,02]	1,01 [0,83; 1,22]	0,953	
Capecitabin + Cisplatin		142	65 (45,8)	5,75 [2,96; -]	145	68 (46,9)	5,03 [2,56; 15,41]	0,90 [0,64; 1,27]	0,551	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

EORTC QLQ-STO22: Symptomskala Haarausfall

Tabelle 4G-115: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Symptomskala Haarausfall des EORTC QLQ-STO22 – Meta-Analyse (KEYNOTE 859 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-STO22 Haarausfall (10 Punkte)	QLQ- (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%)		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
		Geschlecht								
Weiblich		40	12 (30,0)	5,75 [2,10; -]	40	21 (52,5)	2,92 [1,45; 9,46]	0,55 [0,27; 1,12]	0,101	0,238
Männlich		35	8 (22,9)	17,74 [2,10; -]	38	10 (26,3)	11,01 [4,11; -]	1,09 [0,42; 2,82]	0,859	
Alter (Jahre)										
< 65		49	15 (30,6)	4,90 [3,19; -]	52	19 (36,5)	5,55 [2,30; -]	0,87 [0,44; 1,72]	0,683	0,491
≥ 65		26	5 (19,2)	17,74 [1,61; -]	26	12 (46,2)	9,46 [1,48; -]	0,41 [0,13; 1,30]	0,131	
ECOG-Leistungsstatus										
0		35	9 (25,7)	17,74 [4,24; -]	21	8 (38,1)	5,62 [2,10; -]	0,69 [0,26; 1,83]	0,452	0,712
1		40	11 (27,5)	Nicht erreicht [1,97; -]	57	23 (40,4)	4,63 [2,37; 11,01]	0,90 [0,43; 1,86]	0,777	
Region										
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien		19	6 (31,6)	17,74 [1,41; -]	18	9 (50,0)	6,78 [1,41; -]	0,62 [0,20; 1,92]	0,404	0,260
Asien		28	7 (25,0)	Nicht erreicht [2,10; -]	20	4 (20,0)	9,46 [2,30; -]	1,60 [0,46; 5,51]	0,460	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)		28	7 (25,0)	Nicht erreicht [2,10; -]	40	18 (45,0)	4,11 [2,10; 5,62]	0,45 [0,18; 1,12]	0,086	
Chemotherapie										
5-FU + Cisplatin		17	6 (35,3)	17,74 [1,54; -]	10	6 (60,0)	3,24 [0,72; -]	0,54 [0,17; 1,79]	0,318	0,384
Capecitabin + Oxaliplatin		45	12 (26,7)	5,75 [1,97; -]	46	17 (37,0)	5,55 [2,30; -]	0,99 [0,47; 2,07]	0,968	
Capecitabin + Cisplatin		13	2 (15,4)	Nicht erreicht [2,10; -]	22	8 (36,4)	5,62 [1,41; -]	0,32 [0,07; 1,53]	0,155	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-STO22: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Gastric Cancer 22 items; KI: Konfidenzintervall

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

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Tabelle 4G-116: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EQ-5D VAS (15 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	245	128 (52,2)	5,72 [4,17; 7,03]	227	96 (42,3)	6,74 [5,52; 9,56]	1,20 [0,92; 1,57]	0,173	0,392
Männlich	599	278 (46,4)	8,28 [6,60; 9,73]	635	278 (43,8)	8,31 [6,97; 10,19]	1,04 [0,88; 1,23]	0,638	
Alter (Jahre)									
< 65	511	232 (45,4)	8,38 [6,87; 10,71]	510	213 (41,8)	8,08 [6,93; 11,30]	1,03 [0,86; 1,24]	0,740	0,374
≥ 65	333	174 (52,3)	4,99 [3,55; 6,93]	352	161 (45,7)	6,93 [5,59; 9,43]	1,18 [0,96; 1,47]	0,122	
ECOG-Leistungsstatus									
0	341	171 (50,1)	5,98 [4,40; 8,54]	353	164 (46,5)	8,31 [6,74; 11,11]	1,15 [0,93; 1,43]	0,192	0,521
1	503	235 (46,7)	7,49 [6,01; 9,40]	509	210 (41,3)	7,16 [6,67; 9,46]	1,05 [0,88; 1,27]	0,576	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	305	141 (46,2)	6,93 [5,45; 9,92]	303	137 (45,2)	7,56 [5,88; 9,69]	1,02 [0,80; 1,29]	0,881	0,686
Asien	252	123 (48,8)	8,31 [5,85; 10,38]	255	106 (41,6)	8,97 [6,90; 14,98]	1,09 [0,84; 1,41]	0,533	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	287	142 (49,5)	6,97 [4,30; 9,23]	304	131 (43,1)	7,33 [5,59; 11,11]	1,20 [0,94; 1,52]	0,139	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	201	94 (46,8)	6,93 [5,52; 9,23]	207	94 (45,4)	7,56 [4,83; 10,19]	0,98 [0,74; 1,31]	0,887	0,707
Capecitabin + Oxaliplatin	499	241 (48,3)	7,03 [5,78; 9,40]	508	218 (42,9)	7,62 [6,93; 11,01]	1,13 [0,94; 1,36]	0,186	
Capecitabin + Cisplatin	144	71 (49,3)	8,28 [3,55; 11,30]	147	62 (42,2)	8,77 [4,24; 15,41]	1,13 [0,80; 1,58]	0,498	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visuelle Analogskala

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-117: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den globalen Gesundheitsstatus – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
	N ^b	n (%)		N ^b	n (%)				
Geschlecht									
Weiblich	243	130 (53,5)	4,47 [2,79; 6,64]	225	122 (54,2)	4,17 [2,66; 5,78]	0,89 [0,69; 1,14]	0,349	0,768
Männlich	595	341 (57,3)	4,86 [4,17; 5,82]	635	370 (58,3)	4,24 [3,25; 5,26]	0,91 [0,79; 1,06]	0,235	
Alter (Jahre)									
< 65	506	277 (54,7)	5,78 [4,47; 6,77]	509	283 (55,6)	5,16 [4,17; 5,91]	0,89 [0,75; 1,05]	0,165	0,771
≥ 65	332	194 (58,4)	2,99 [2,20; 5,32]	351	209 (59,5)	2,76 [2,20; 4,14]	0,94 [0,78; 1,15]	0,561	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	206 (60,8)	4,17 [2,79; 5,65]	353	228 (64,6)	3,68 [2,79; 4,67]	0,87 [0,72; 1,05]	0,156	0,557
1	499	265 (53,1)	5,59 [4,40; 6,70]	507	264 (52,1)	4,60 [3,32; 5,59]	0,94 [0,79; 1,12]	0,499	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	174 (57,8)	4,17 [2,79; 5,42]	302	186 (61,6)	3,12 [2,60; 4,63]	0,86 [0,70; 1,06]	0,161	0,192
Asien	251	139 (55,4)	5,78 [4,17; 8,51]	255	154 (60,4)	3,84 [2,79; 5,59]	0,81 [0,64; 1,02]	0,068	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	158 (55,2)	5,13 [3,25; 6,41]	303	152 (50,2)	5,59 [4,21; 7,92]	1,08 [0,86; 1,35]	0,505	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	109 (54,8)	5,32 [4,17; 7,23]	206	116 (56,3)	4,17 [2,99; 5,59]	0,94 [0,72; 1,22]	0,619	0,600
Capecitabin + Oxaliplatin	496	279 (56,3)	5,32 [3,12; 6,11]	508	291 (57,3)	4,67 [3,12; 5,88]	0,94 [0,79; 1,10]	0,433	
Capecitabin + Cisplatin	143	83 (58,0)	4,11 [2,79; 5,78]	146	85 (58,2)	2,79 [2,14; 4,07]	0,81 [0,60; 1,10]	0,183	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest ^f
anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie 5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life							

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion

Tabelle 4G-118: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Körperliche Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	151 (62,1)	3,61 [2,33; 4,53]	225	137 (60,9)	2,99 [2,37; 4,14]	0,96 [0,76; 1,21]	0,707	0,617
Männlich	595	377 (63,4)	3,98 [2,92; 4,47]	635	382 (60,2)	4,07 [2,96; 4,80]	1,00 [0,86; 1,15]	0,947	
Alter (Jahre)									
< 65	506	305 (60,3)	4,50 [4,14; 5,55]	509	299 (58,7)	4,17 [3,29; 5,29]	0,91 [0,78; 1,07]	0,272	0,204
≥ 65	332	223 (67,2)	2,43 [2,10; 2,96]	351	220 (62,7)	2,79 [2,14; 3,65]	1,08 [0,90; 1,30]	0,410	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	222 (65,5)	3,48 [2,79; 4,40]	353	220 (62,3)	4,17 [3,09; 5,52]	1,02 [0,84; 1,23]	0,843	0,642
1	499	306 (61,3)	4,17 [2,86; 4,86]	507	299 (59,0)	2,99 [2,79; 4,17]	0,97 [0,83; 1,14]	0,702	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	201 (66,8)	2,79 [2,20; 4,17]	302	191 (63,2)	3,68 [2,56; 4,53]	1,10 [0,90; 1,34]	0,354	0,469
Asien	251	149 (59,4)	4,53 [3,75; 6,21]	255	151 (59,2)	3,55 [2,83; 6,01]	0,89 [0,71; 1,11]	0,306	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	178 (62,2)	3,48 [2,40; 4,86]	303	177 (58,4)	3,15 [2,79; 4,53]	0,99 [0,80; 1,22]	0,896	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	131 (65,8)	3,42 [2,17; 4,40]	206	127 (61,7)	3,02 [2,20; 4,17]	1,03 [0,80; 1,31]	0,823	0,344
Capecitabin + Oxaliplatin	496	305 (61,5)	4,17 [2,83; 5,09]	508	297 (58,5)	4,53 [3,38; 5,68]	1,02 [0,87; 1,20]	0,766	
Capecitabin + Cisplatin	143	92 (64,3)	3,15 [2,17; 4,40]	146	95 (65,1)	2,33 [2,07; 3,52]	0,81 [0,61; 1,08]	0,154	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest ^f
for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall							

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion

Tabelle 4G-119: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Rollenfunktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	160 (65,8)	2,30 [1,87; 2,86]	225	140 (62,2)	2,79 [1,81; 4,14]	1,06 [0,84; 1,33]	0,641	0,562
Männlich	595	391 (65,7)	2,53 [2,10; 3,02]	635	404 (63,6)	2,33 [2,10; 2,96]	0,95 [0,82; 1,09]	0,437	
Alter (Jahre)									
< 65	506	317 (62,6)	2,86 [2,30; 4,47]	509	320 (62,9)	2,76 [2,10; 3,15]	0,91 [0,78; 1,07]	0,259	0,202
≥ 65	332	234 (70,5)	2,10 [1,61; 2,33]	351	224 (63,8)	2,46 [2,10; 3,12]	1,07 [0,89; 1,29]	0,463	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	243 (71,7)	2,20 [2,04; 2,79]	353	239 (67,7)	2,14 [1,48; 2,92]	0,97 [0,81; 1,16]	0,733	0,989
1	499	308 (61,7)	2,79 [2,14; 4,40]	507	305 (60,2)	2,79 [2,17; 3,32]	0,96 [0,82; 1,13]	0,660	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	216 (71,8)	2,10 [1,51; 2,33]	302	200 (66,2)	2,14 [1,64; 2,79]	1,06 [0,88; 1,29]	0,528	0,504
Asien	251	156 (62,2)	3,94 [2,37; 5,78]	255	156 (61,2)	3,32 [2,14; 5,52]	0,93 [0,74; 1,16]	0,517	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	179 (62,6)	2,60 [1,68; 4,27]	303	188 (62,0)	2,79 [1,81; 3,91]	0,91 [0,74; 1,13]	0,402	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	136 (68,3)	2,17 [1,51; 3,02]	206	128 (62,1)	2,79 [2,10; 3,29]	1,09 [0,85; 1,39]	0,496	0,446
Capecitabin + Oxaliplatin	496	308 (62,1)	2,89 [2,33; 4,86]	508	309 (60,8)	2,83 [2,20; 4,40]	0,96 [0,82; 1,12]	0,592	
Capecitabin + Cisplatin	143	107 (74,8)	1,94 [1,41; 2,30]	146	107 (73,3)	1,48 [1,15; 2,14]	0,86 [0,66; 1,13]	0,291	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-120: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Emotionale Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	114 (46,9)	7,36 [4,27; 10,97]	225	113 (50,2)	5,75 [4,57; 7,16]	0,86 [0,66; 1,12]	0,267	0,829
Männlich	595	264 (44,4)	9,50 [7,59; 13,34]	635	297 (46,8)	6,97 [6,08; 8,97]	0,82 [0,70; 0,97]	0,022	
Alter (Jahre)									
< 65	506	225 (44,5)	9,00 [7,20; 13,14]	509	236 (46,4)	6,97 [6,05; 8,97]	0,84 [0,70; 1,01]	0,065	0,770
≥ 65	332	153 (46,1)	7,82 [5,52; 11,11]	351	174 (49,6)	6,01 [3,65; 7,56]	0,81 [0,65; 1,01]	0,061	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	147 (43,4)	12,88 [7,69; 19,12]	353	158 (44,8)	8,77 [6,93; 11,11]	0,87 [0,70; 1,10]	0,244	0,519
1	499	231 (46,3)	7,49 [6,05; 9,50]	507	252 (49,7)	5,55 [4,17; 6,80]	0,80 [0,67; 0,96]	0,014	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	134 (44,5)	7,62 [5,55; 16,82]	302	147 (48,7)	5,98 [4,86; 7,56]	0,81 [0,64; 1,02]	0,078	0,895
Asien	251	106 (42,2)	11,50 [8,77; 16,69]	255	112 (43,9)	7,75 [6,93; 12,52]	0,83 [0,64; 1,09]	0,178	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	138 (48,3)	6,90 [4,37; 8,35]	303	151 (49,8)	5,78 [3,55; 8,08]	0,89 [0,71; 1,13]	0,348	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	94 (47,2)	7,36 [4,17; 10,12]	206	107 (51,9)	5,98 [4,17; 9,04]	0,87 [0,65; 1,14]	0,310	0,069
Capecitabin + Oxaliplatin	496	225 (45,4)	9,50 [7,16; 13,14]	508	225 (44,3)	7,52 [6,77; 10,42]	0,92 [0,76; 1,10]	0,363	
Capecitabin + Cisplatin	143	59 (41,3)	12,48 [6,87; -]	146	78 (53,4)	4,34 [3,02; 6,60]	0,58 [0,41; 0,81]	0,002	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (10 Punkte)	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest ^f
for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall							

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

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-121: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Kognitive Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	139 (57,2)	2,83 [2,10; 4,17]	225	126 (56,0)	3,02 [2,30; 5,55]	0,98 [0,77; 1,25]	0,885	0,780
Männlich	595	340 (57,1)	4,63 [3,98; 6,05]	635	364 (57,3)	3,55 [2,79; 4,40]	0,91 [0,79; 1,06]	0,219	
Alter (Jahre)									
< 65	506	280 (55,3)	4,86 [3,45; 6,70]	509	271 (53,2)	4,17 [3,29; 5,55]	0,96 [0,81; 1,14]	0,645	0,765
≥ 65	332	199 (59,9)	3,25 [2,56; 4,27]	351	219 (62,4)	2,60 [2,10; 3,22]	0,90 [0,74; 1,09]	0,295	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	188 (55,5)	4,27 [3,09; 6,47]	353	201 (56,9)	3,94 [2,79; 5,72]	0,91 [0,74; 1,11]	0,335	0,816
1	499	291 (58,3)	4,14 [2,83; 5,29]	507	289 (57,0)	3,02 [2,76; 4,17]	0,93 [0,79; 1,10]	0,408	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	171 (56,8)	3,25 [2,33; 4,99]	302	168 (55,6)	3,48 [2,56; 5,29]	0,98 [0,79; 1,22]	0,872	0,326
Asien	251	143 (57,0)	5,09 [3,98; 7,36]	255	154 (60,4)	3,12 [2,50; 4,80]	0,79 [0,63; 0,99]	0,044	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	165 (57,7)	3,55 [2,53; 5,59]	303	168 (55,4)	3,52 [2,79; 5,55]	1,03 [0,83; 1,28]	0,781	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	120 (60,3)	3,15 [2,20; 4,47]	206	123 (59,7)	2,89 [2,37; 3,94]	0,97 [0,76; 1,26]	0,839	0,894
Capecitabin + Oxaliplatin	496	270 (54,4)	5,52 [3,75; 7,20]	508	281 (55,3)	4,21 [3,02; 5,55]	0,91 [0,77; 1,08]	0,277	
Capecitabin + Cisplatin	143	89 (62,2)	3,25 [2,17; 4,40]	146	86 (58,9)	2,73 [1,87; 4,17]	0,93 [0,69; 1,26]	0,652	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall</p>									

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-122: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für die Funktionsskala Soziale Funktion – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (10 Punkte)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	243	155 (63,8)	2,79 [2,10; 4,27]	225	140 (62,2)	2,33 [1,64; 3,02]	0,93 [0,74; 1,17]	0,547	0,904
Männlich	595	361 (60,7)	2,79 [2,23; 4,21]	635	394 (62,0)	2,83 [2,14; 3,48]	0,92 [0,80; 1,06]	0,263	
ECOG-Leistungsstatus									
0	339	210 (61,9)	2,79 [2,10; 4,40]	353	242 (68,6)	2,10 [1,61; 2,79]	0,84 [0,69; 1,01]	0,059	0,099
1	499	306 (61,3)	2,83 [2,27; 4,21]	507	292 (57,6)	3,09 [2,56; 4,24]	1,00 [0,86; 1,18]	0,956	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	301	199 (66,1)	2,33 [2,10; 3,06]	302	202 (66,9)	2,14 [1,64; 2,86]	0,93 [0,76; 1,13]	0,457	0,934
Asien	251	145 (57,8)	4,17 [2,43; 5,98]	255	150 (58,8)	3,29 [2,20; 6,64]	0,96 [0,76; 1,20]	0,700	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	286	172 (60,1)	2,79 [2,14; 4,47]	303	182 (60,1)	2,79 [2,10; 3,52]	0,90 [0,73; 1,11]	0,340	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	199	122 (61,3)	2,76 [2,10; 4,47]	206	141 (68,4)	2,37 [1,58; 2,99]	0,83 [0,65; 1,06]	0,140	0,590
Capecitabin + Oxaliplatin	496	300 (60,5)	4,11 [2,76; 4,99]	508	299 (58,9)	2,89 [2,33; 4,57]	0,95 [0,81; 1,12]	0,550	
Capecitabin + Cisplatin	143	94 (65,7)	2,07 [1,41; 2,56]	146	94 (64,4)	1,94 [1,41; 2,99]	1,01 [0,76; 1,34]	0,949	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: Full-Analysis-Set Population mit Baselineerhebung mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), Full-Analysis-Set Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; KI: Konfidenzintervall</p>									

Nebenwirkungen***Unerwünschte Ereignisse gesamt****Unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4G-123: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	263	257 (97,7)	0,57 [0,43; 0,86]	244	238 (97,5)	0,71 [0,43; 0,86]	1,11 [0,93; 1,33]	0,253	0,701
Männlich	636	628 (98,7)	0,57 [0,43; 0,71]	657	645 (98,2)	0,57 [0,43; 0,86]	1,14 [1,02; 1,27]	0,025	
Alter (Jahre)									
< 65	540	532 (98,5)	0,43 [0,43; 0,57]	531	523 (98,5)	0,57 [0,43; 0,71]	1,17 [1,04; 1,32]	0,012	0,282
≥ 65	359	353 (98,3)	0,71 [0,57; 0,86]	370	360 (97,3)	0,71 [0,57; 0,86]	1,07 [0,92; 1,23]	0,402	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	352 (99,2)	0,43 [0,29; 0,57]	366	361 (98,6)	0,57 [0,43; 0,71]	1,17 [1,01; 1,36]	0,038	0,493
1	544	533 (98,0)	0,64 [0,57; 0,86]	535	522 (97,6)	0,71 [0,57; 0,86]	1,10 [0,98; 1,24]	0,119	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	322 (98,2)	0,29 [0,29; 0,43]	324	322 (99,4)	0,29 [0,29; 0,43]	1,05 [0,90; 1,23]	0,532	0,702
Asien	267	265 (99,3)	0,57 [0,43; 0,86]	265	260 (98,1)	0,57 [0,29; 0,71]	1,12 [0,94; 1,33]	0,202	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	298 (98,0)	1,00 [0,71; 1,57]	312	301 (96,5)	1,43 [1,00; 2,14]	1,19 [1,01; 1,39]	0,039	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	215 (98,2)	0,57 [0,43; 0,57]	223	222 (99,6)	0,71 [0,43; 0,86]	1,14 [0,94; 1,38]	0,182	0,726
Capecitabin + Oxaliplatin	526	519 (98,7)	0,57 [0,43; 0,86]	528	514 (97,3)	0,71 [0,43; 1,00]	1,14 [1,01; 1,29]	0,037	
Capecitabin + Cisplatin	154	151 (98,1)	0,57 [0,43; 0,86]	150	147 (98,0)	0,57 [0,29; 0,71]	1,06 [0,84; 1,33]	0,616	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie									
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall									

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4G-124: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									
Geschlecht									
Weiblich	263	131 (49,8)	40,00 [30,14; 78,29]	244	99 (40,6)	74,71 [39,71; -]	1,19 [0,92; 1,56]	0,186	0,789
Männlich	636	310 (48,7)	53,86 [38,86; 82,29]	657	283 (43,1)	63,86 [48,43; 86,14]	1,12 [0,96; 1,32]	0,157	
Alter (Jahre)									
< 65	540	239 (44,3)	78,29 [48,86; -]	531	203 (38,2)	83,86 [60,57; -]	1,13 [0,94; 1,37]	0,188	0,976
≥ 65	359	202 (56,3)	29,14 [22,29; 42,43]	370	179 (48,4)	39,71 [30,00; 73,57]	1,15 [0,94; 1,40]	0,182	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	173 (48,7)	62,57 [38,57; 106,43]	366	146 (39,9)	73,57 [51,86; -]	1,19 [0,95; 1,49]	0,127	0,517
1	544	268 (49,3)	42,43 [32,00; 65,43]	535	236 (44,1)	63,86 [36,29; -]	1,11 [0,93; 1,32]	0,253	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	190 (57,9)	24,14 [17,14; 34,43]	324	174 (53,7)	31,00 [21,57; 48,43]	1,12 [0,91; 1,37]	0,300	0,443
Asien	267	110 (41,2)	108,00 [53,57; -]	265	99 (37,4)	86,14 [60,57; -]	1,03 [0,79; 1,36]	0,813	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	141 (46,4)	62,57 [40,00; 107,71]	312	109 (34,9)	81,00 [62,29; -]	1,32 [1,02; 1,70]	0,033	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall									

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4G-125: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	263	217 (82,5)	7,57 [6,14; 11,00]	244	177 (72,5)	8,86 [7,14; 10,71]	1,11 [0,91; 1,35]	0,318	0,654
Männlich	636	496 (78,0)	11,57 [9,43; 13,14]	657	481 (73,2)	12,14 [10,14; 14,00]	1,06 [0,94; 1,21]	0,340	
Alter (Jahre)									
< 65	540	414 (76,7)	12,00 [9,43; 13,29]	531	373 (70,2)	12,86 [10,71; 15,86]	1,09 [0,94; 1,25]	0,244	0,945
≥ 65	359	299 (83,3)	8,00 [6,14; 10,71]	370	285 (77,0)	9,00 [6,71; 10,00]	1,07 [0,91; 1,26]	0,407	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	278 (84,8)	7,43 [6,14; 9,14]	324	265 (81,8)	7,50 [5,86; 9,14]	1,01 [0,85; 1,19]	0,929	0,205
Asien	267	201 (75,3)	13,14 [10,29; 15,14]	265	170 (64,2)	16,00 [12,14; 23,14]	1,26 [1,03; 1,55]	0,026	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	234 (77,0)	12,29 [8,86; 15,14]	312	223 (71,5)	11,57 [9,29; 15,00]	1,03 [0,86; 1,24]	0,738	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	190 (86,8)	6,57 [6,00; 9,00]	223	193 (86,5)	6,14 [4,29; 9,00]	0,96 [0,78; 1,18]	0,684	0,155
Capecitabin + Oxaliplatin	526	395 (75,1)	15,14 [13,00; 16,43]	528	345 (65,3)	16,71 [14,00; 21,14]	1,19 [1,03; 1,37]	0,020	
Capecitabin + Cisplatin	154	128 (83,1)	6,14 [5,14; 8,00]	150	120 (80,0)	5,86 [4,14; 7,14]	0,95 [0,74; 1,22]	0,677	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie									
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall									

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

*Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse*Tabelle 4G-126: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	263	91 (34,6)	Nicht erreicht [85,71; -]	244	59 (24,2)	Nicht erreicht [99,57; -]	1,35 [0,97; 1,88]	0,072	0,759
Männlich	636	216 (34,0)	Nicht erreicht [80,14; -]	657	173 (26,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [1,03; 1,54]	0,026	
Alter (Jahre)									
< 65	540	162 (30,0)	Nicht erreicht [-; -]	531	113 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [1,06; 1,72]	0,014	0,465
≥ 65	359	145 (40,4)	63,14 [35,43; -]	370	119 (32,2)	99,57 [64,71; -]	1,21 [0,95; 1,54]	0,132	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	127 (35,8)	Nicht erreicht [63,14; -]	366	94 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,05; 1,79]	0,022	0,532
1	544	180 (33,1)	Nicht erreicht [102,29; -]	535	138 (25,8)	Nicht erreicht [99,57; -]	1,22 [0,98; 1,53]	0,078	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	129 (39,3)	100,00 [33,86; -]	324	104 (32,1)	99,57 [99,57; -]	1,23 [0,95; 1,59]	0,119	0,366
Asien	267	75 (28,1)	Nicht erreicht [-; -]	265	61 (23,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,78; 1,54]	0,593	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	103 (33,9)	Nicht erreicht [63,14; -]	312	67 (21,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [1,12; 2,08]	0,008	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	69 (31,5)	Nicht erreicht [57,29; -]	223	60 (26,9)	Nicht erreicht [99,57; -]	1,17 [0,83; 1,65]	0,382	0,709
Capecitabin + Oxaliplatin	526	185 (35,2)	Nicht erreicht [80,14; -]	528	140 (26,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [1,03; 1,60]	0,027	
Capecitabin + Cisplatin	154	53 (34,4)	Nicht erreicht [100,00; -]	150	32 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,97; 2,34]	0,068	

a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

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

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

Tabelle 4G-127: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Endokrine Erkrankungen									
Geschlecht									
Weiblich	263	56 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	244	16 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,42 [1,96; 5,98]	< 0,001	0,688
Männlich	636	113 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	657	30 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,78 [2,52; 5,66]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	61 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	366	17 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,75 [2,19; 6,43]	< 0,001	0,851
1	544	108 (19,9)	Nicht erreicht [-; -]	535	29 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,47 [2,30; 5,24]	< 0,001	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	55 (16,8)	Nicht erreicht [-; -]	324	14 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,98 [2,21; 7,16]	< 0,001	0,671
Asien	267	47 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	265	15 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,90 [1,62; 5,19]	< 0,001	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	67 (22,0)	Nicht erreicht [-; -]	312	17 (5,4)	Nicht erreicht [107,00; -]	3,95 [2,32; 6,74]	< 0,001	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	30 (13,7)	Nicht erreicht [-; -]	223	7 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,24 [1,86; 9,67]	< 0,001	0,515
Capecitabin + Oxaliplatin	526	112 (21,3)	Nicht erreicht [-; -]	528	30 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,85 [2,57; 5,76]	< 0,001	
Capecitabin + Cisplatin	154	27 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	150	9 (6,0)	Nicht erreicht [107,00; -]	2,33 [1,09; 4,98]	0,028	
SOC^g: Augenerkrankungen									
Geschlecht									
Weiblich	263	14 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	244	10 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,51; 2,64]	0,731	0,420
Männlich	636	46 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	657	25 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [1,05; 2,79]	0,031	
Alter (Jahre)									
< 65	540	36 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	531	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [1,04; 3,24]	0,037	0,530
≥ 65	359	24 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	370	17 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,69; 2,40]	0,430	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	27 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	366	14 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,84 [0,96; 3,53]	0,064	0,529

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
1	544	33 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	535	21 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,80; 2,40]	0,243	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	31 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	324	22 (6,8)	Nicht erreicht [112,71; -]	1,35 [0,78; 2,34]	0,277	0,720
Asien	267	17 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	265	8 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,88 [0,81; 4,36]	0,143	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	12 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	312	5 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,11 [0,74; 6,03]	0,163	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	10 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	223	6 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,55; 4,19]	0,427	0,980
Capecitabin + Oxaliplatin	526	39 (7,4)	Nicht erreicht [-; -]	528	23 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,91; 2,56]	0,109	
Capecitabin + Cisplatin	154	11 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	150	6 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,70 [0,63; 4,60]	0,297	
SOC ^g : Untersuchungen									
Geschlecht									
Weiblich	263	167 (63,5)	10,14 [6,57; 14,86]	244	145 (59,4)	12,57 [8,71; 17,00]	1,04 [0,83; 1,30]	0,723	0,238
Männlich	636	431 (67,8)	11,29 [9,14; 12,43]	657	397 (60,4)	14,43 [12,14; 17,29]	1,22 [1,06; 1,39]	0,005	
Alter (Jahre)									
< 65	540	357 (66,1)	12,00 [9,29; 14,86]	531	322 (60,6)	14,71 [12,14; 18,14]	1,13 [0,97; 1,31]	0,124	0,574
≥ 65	359	241 (67,1)	9,43 [6,29; 12,14]	370	220 (59,5)	12,14 [9,29; 16,71]	1,21 [1,01; 1,46]	0,040	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	241 (67,9)	11,29 [9,14; 12,86]	366	223 (60,9)	15,14 [11,86; 21,14]	1,22 [1,01; 1,46]	0,035	0,590
1	544	357 (65,6)	10,29 [9,00; 12,71]	535	319 (59,6)	12,57 [10,29; 15,14]	1,14 [0,98; 1,32]	0,099	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	174 (53,0)	22,71 [17,14; 30,14]	324	155 (47,8)	27,57 [22,43; 47,86]	1,14 [0,92; 1,42]	0,224	0,688
Asien	267	224 (83,9)	6,00 [5,86; 6,57]	265	199 (75,1)	7,43 [6,14; 9,14]	1,27 [1,05; 1,54]	0,014	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	200 (65,8)	10,43 [8,14; 15,14]	312	188 (60,3)	12,71 [10,14; 17,29]	1,13 [0,92; 1,38]	0,235	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	131 (59,8)	13,00 [10,14; 20,29]	223	117 (52,5)	18,00 [12,14; 29,00]	1,21 [0,94; 1,55]	0,141	0,923
Capecitabin + Oxaliplatin	526	372 (70,7)	9,29 [8,43; 11,86]	528	346 (65,5)	12,14 [9,86; 15,14]	1,14 [0,99; 1,33]	0,072	

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Capecitabin + Cisplatin	154	95 (61,7)	12,14 [8,00; 22,71]	150	79 (52,7)	19,14 [9,14; 37,29]	1,21 [0,90; 1,63]	0,210	
SOC^g: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes									
Geschlecht									
Weiblich	263	102 (38,8)	39,00 [32,71; 67,14]	244	83 (34,0)	43,00 [38,43; -]	1,11 [0,83; 1,49]	0,470	0,541
Männlich	636	298 (46,9)	36,14 [27,00; 40,71]	657	243 (37,0)	51,57 [44,00; -]	1,27 [1,07; 1,50]	0,007	
Alter (Jahre)									
< 65	540	236 (43,7)	40,14 [34,14; 46,00]	531	189 (35,6)	51,57 [43,14; 66,43]	1,25 [1,03; 1,51]	0,024	0,816
≥ 65	359	164 (45,7)	29,29 [25,00; 39,00]	370	137 (37,0)	50,14 [33,14; -]	1,20 [0,96; 1,51]	0,111	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	179 (50,4)	30,00 [21,57; 40,14]	366	152 (41,5)	43,14 [33,14; -]	1,27 [1,02; 1,58]	0,032	0,950
1	544	221 (40,6)	40,00 [34,14; 49,00]	535	174 (32,5)	51,57 [46,14; -]	1,23 [1,00; 1,50]	0,045	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	146 (44,5)	36,14 [26,14; 41,00]	324	124 (38,3)	50,86 [43,00; 55,29]	1,19 [0,94; 1,52]	0,148	0,960
Asien	267	139 (52,1)	27,43 [19,29; 40,00]	265	110 (41,5)	43,14 [26,57; 66,43]	1,20 [0,93; 1,54]	0,165	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	115 (37,8)	43,00 [37,00; -]	312	92 (29,5)	Nicht erreicht [43,71; -]	1,26 [0,96; 1,66]	0,102	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	70 (32,0)	76,86 [43,00; -]	223	55 (24,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,92; 1,88]	0,128	0,885
Capecitabin + Oxaliplatin	526	239 (45,4)	36,14 [27,43; 41,00]	528	200 (37,9)	46,14 [43,00; 53,14]	1,23 [1,02; 1,48]	0,032	
Capecitabin + Cisplatin	154	91 (59,1)	15,14 [9,00; 25,86]	150	71 (47,3)	27,29 [10,14; 50,14]	1,17 [0,86; 1,60]	0,313	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: 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) und der p-Wert der Interaktion größer oder gleich 0,05 oder nicht berechnet ist</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse</p>									

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

Tabelle 4G-128: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Endokrine Erkrankungen - PT*: Hyperthyreose									
Geschlecht									
Weiblich	263	15 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	244	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	7,02 [1,60; 30,75]	0,010	0,690
Männlich	636	33 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	657	7 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,87 [2,15; 11,02]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	19 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	366	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	6,48 [1,92; 21,92]	0,003	0,614
1	544	29 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	535	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	4,58 [1,90; 11,03]	< 0,001	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	21 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	324	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	21,15 [2,84; 157,27]	0,003	0,083
Asien	267	9 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	265	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,22 [0,68; 7,21]	0,184	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	18 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	312	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,59 [1,55; 13,57]	0,006	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	7 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	223	3 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,39 [0,62; 9,25]	0,208	0,177
Capecitabin + Oxaliplatin	526	34 (6,5)	Nicht erreicht [-; -]	528	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	5,72 [2,40; 13,63]	< 0,001	
Capecitabin + Cisplatin	154	7 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	150	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,014	
SOC: Endokrine Erkrankungen - PT*: Hypothyreose									
Geschlecht									
Weiblich	263	39 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	244	15 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,38 [1,31; 4,34]	0,005	0,113
Männlich	636	90 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	657	21 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,20 [2,61; 6,76]	< 0,001	
Alter (Jahre)									
< 65	540	80 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	531	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,06 [2,43; 6,77]	< 0,001	0,271
≥ 65	359	49 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	370	18 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,66 [1,55; 4,58]	< 0,001	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	49 (13,8)	Nicht erreicht [-; -]	366	13 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,81 [2,06; 7,03]	< 0,001	0,610
1	544	80 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	535	23 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,10 [1,94; 4,93]	< 0,001	
Region									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	41 (12,5)	Nicht erreicht [-; -]	324	11 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,72 [1,91; 7,24]	< 0,001	0,764
Asien	267	34 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	265	11 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,73 [1,38; 5,40]	0,004	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	54 (17,8)	Nicht erreicht [-; -]	312	14 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,73 [2,07; 6,73]	< 0,001	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	23 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	223	5 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	4,29 [1,62; 11,31]	0,003	0,249
Capecitabin + Oxaliplatin	526	88 (16,7)	Nicht erreicht [-; -]	528	23 (4,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,80 [2,40; 6,01]	< 0,001	
Capecitabin + Cisplatin	154	18 (11,7)	Nicht erreicht [-; -]	150	8 (5,3)	Nicht erreicht [107,00; -]	1,69 [0,73; 3,91]	0,217	
SOC: Augenerkrankungen - PT^g: Traenensekretion verstaerkt									
Geschlecht									
Weiblich	263	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	244	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,042	0,188
Männlich	636	10 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	657	3 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,94 [0,80; 10,76]	0,104	
Alter (Jahre)									
< 65	540	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	531	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,027	0,094
≥ 65	359	8 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	370	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,38 [0,63; 9,01]	0,204	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	7 (2,0)	n.c.	366	1 (0,3)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
1	544	7 (1,3)	n.c.	535	2 (0,4)	n.c.	n.c.	n.c.	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	9 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	324	2 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	4,23 [0,91; 19,66]	0,066	0,818
Asien	267	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	265	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,450	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	312	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,45 [0,38; 31,46]	0,272	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	2 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	223	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,167	0,267
Capecitabin + Oxaliplatin	526	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	528	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	7,58 [0,95; 60,14]	0,055	
Capecitabin + Cisplatin	154	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	150	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,20; 7,48]	0,821	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Mundtrockenheit									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Geschlecht									
Weiblich	263	13 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	244	3 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,79 [1,07; 13,37]	0,038	0,307
Männlich	636	33 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	657	17 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [1,08; 3,50]	0,026	
Alter (Jahre)									
< 65	540	32 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	531	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [1,24; 4,51]	0,009	0,737
≥ 65	359	14 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	370	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,93 [0,78; 4,79]	0,157	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	21 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	366	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,91 [1,56; 9,76]	0,004	0,127
1	544	25 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	535	14 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [0,83; 3,08]	0,164	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	30 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	324	11 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,65 [1,33; 5,31]	0,006	0,658
Asien	267	10 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	265	5 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,67; 5,73]	0,223	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	312	4 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,51 [0,42; 5,40]	0,524	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	14 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	223	7 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [0,86; 5,28]	0,104	0,948
Capecitabin + Oxaliplatin	526	28 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	528	11 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,40 [1,19; 4,82]	0,014	
Capecitabin + Cisplatin	154	4 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	150	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,74 [0,32; 9,56]	0,523	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - PT*: Fieber									
Geschlecht									
Weiblich	263	28 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	244	17 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,81; 2,73]	0,201	0,842
Männlich	636	96 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	657	60 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,56 [1,13; 2,16]	0,007	
Alter (Jahre)									
< 65	540	68 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	531	41 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [1,02; 2,22]	0,040	0,919
≥ 65	359	56 (15,6)	Nicht erreicht [-; -]	370	36 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,54 [1,01; 2,35]	0,043	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	62 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	366	41 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,99; 2,20]	0,057	0,899
1	544	62 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	535	36 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,59 [1,05; 2,39]	0,028	
Region									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	56 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	324	34 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,60 [1,04; 2,45]	0,032	0,888
Asien	267	47 (17,6)	Nicht erreicht [-; -]	265	28 (10,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,98; 2,51]	0,060	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	21 (6,9)	Nicht erreicht [-; -]	312	15 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,67; 2,54]	0,440	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	33 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	223	23 (10,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,80; 2,33]	0,251	0,249
Capecitabin + Oxaliplatin	526	71 (13,5)	Nicht erreicht [-; -]	528	37 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [1,26; 2,79]	0,002	
Capecitabin + Cisplatin	154	20 (13,0)	Nicht erreicht [-; -]	150	17 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,52; 1,92]	0,993	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen - PT^g: Pneumonie									
Alter (Jahre)									
< 65	540	26 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	531	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,61 [0,82; 3,18]	0,166	0,725
≥ 65	359	41 (11,4)	Nicht erreicht [-; -]	370	26 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,53 [0,93; 2,51]	0,091	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	16 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	324	10 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,61; 3,01]	0,463	0,090
Asien	267	31 (11,6)	Nicht erreicht [-; -]	265	10 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,70 [1,32; 5,51]	0,006	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	20 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	312	19 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,47; 1,70]	0,737	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	17 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	223	11 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,66; 3,05]	0,370	0,996
Capecitabin + Oxaliplatin	526	37 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	528	21 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,57 [0,92; 2,69]	0,099	
Capecitabin + Cisplatin	154	13 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	150	7 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,64; 4,08]	0,307	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht									
Geschlecht									
Weiblich	263	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	244	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,46 [0,13; 16,13]	0,758	0,317
Männlich	636	9 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	657	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	8,19 [1,03; 64,88]	0,047	
Alter (Jahre)									
< 65	540	9 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	531	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	7,23 [0,91; 57,43]	0,061	0,401
≥ 65	359	2 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	370	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [0,19; 22,57]	0,559	

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	5 (1,4)	n.c.	366	0 (0,0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
1	544	6 (1,1)	n.c.	535	2 (0,4)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	3 (0,9)	n.c.	324	0 (0,0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Asien	267	7 (2,6)	n.c.	265	2 (0,8)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	1 (0,3)	n.c.	312	0 (0,0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	2 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	223	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,168	0,585
Capecitabin + Oxaliplatin	526	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	528	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	3,73 [0,79; 17,58]	0,097	
Capecitabin + Cisplatin	154	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	150	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,467	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Neutrophilenzahl erniedrigt									
Geschlecht									
Weiblich	263	65 (24,7)	Nicht erreicht [-; -]	244	46 (18,9)	Nicht erreicht [84,71; -]	1,32 [0,90; 1,93]	0,155	0,709
Männlich	636	157 (24,7)	Nicht erreicht [-; -]	657	135 (20,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,97; 1,54]	0,084	
Alter (Jahre)									
< 65	540	131 (24,3)	Nicht erreicht [-; -]	531	103 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,99; 1,66]	0,062	0,795
≥ 65	359	91 (25,3)	Nicht erreicht [-; -]	370	78 (21,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,22 [0,90; 1,65]	0,207	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	93 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	366	82 (22,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,20 [0,89; 1,62]	0,227	0,680
1	544	129 (23,7)	Nicht erreicht [-; -]	535	99 (18,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [1,00; 1,68]	0,053	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	33 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	324	28 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,70; 1,92]	0,561	0,702
Asien	267	130 (48,7)	22,14 [15,14; -]	265	109 (41,1)	84,71 [21,14; -]	1,17 [0,91; 1,52]	0,217	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	59 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	312	44 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,96; 2,09]	0,082	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	43	Nicht erreicht	223	32	Nicht erreicht	1,46	0,106	0,634

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Capecitabin + Oxaliplatin	526	(19,6) 135	[-; -] Nicht erreicht	528	(14,3) 117	[-; -] Nicht erreicht	[0,92; 2,31] 1,16	0,246	
Capecitabin + Cisplatin	154	(25,7) 44	[-; -] Nicht erreicht	150	(22,2) 32	[-; -] Nicht erreicht	[0,90; 1,48] 1,38	0,169	
		(28,6)	[-; -]		(21,3)	[-; -]	[0,87; 2,17]		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - PT*: Pneumonitis									
Geschlecht									
Weiblich	263	4 (1,5)	[-; -] Nicht erreicht	244	1 (0,4)	[-; -] Nicht erreicht	3,04 [0,34; 27,27]	0,320	0,783
Männlich	636	23 (3,6)	[-; -] Nicht erreicht	657	5 (0,8)	[-; -] Nicht erreicht	3,82 [1,44; 10,15]	0,007	
Alter (Jahre)									
< 65	540	12 (2,2)	[-; -] Nicht erreicht	531	4 (0,8)	[-; -] Nicht erreicht	2,18 [0,68; 6,96]	0,189	0,274
≥ 65	359	15 (4,2)	[-; -] Nicht erreicht	370	2 (0,5)	[-; -] Nicht erreicht	6,50 [1,48; 28,50]	0,013	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	12 (3,4)	[-; -] Nicht erreicht	366	2 (0,5)	[-; -] Nicht erreicht	5,77 [1,28; 26,00]	0,023	0,518
1	544	15 (2,8)	[-; -] Nicht erreicht	535	4 (0,7)	[-; -] Nicht erreicht	2,78 [0,91; 8,51]	0,072	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	11 (3,4)	[-; -] Nicht erreicht	324	3 (0,9)	[-; -] Nicht erreicht	2,75 [0,75; 10,04]	0,127	0,874
Asien	267	5 (1,9)	[-; -] Nicht erreicht	265	1 (0,4)	[-; -] Nicht erreicht	3,75 [0,43; 32,48]	0,230	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	11 (3,6)	[-; -] Nicht erreicht	312	2 (0,6)	[-; -] Nicht erreicht	5,64 [1,23; 25,75]	0,026	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	9 (4,1)	[-; -] Nicht erreicht	223	1 (0,4)	[-; -] Nicht erreicht	8,43 [1,06; 66,92]	0,044	0,355
Capecitabin + Oxaliplatin	526	15 (2,9)	[-; -] Nicht erreicht	528	5 (0,9)	[-; -] Nicht erreicht	2,53 [0,91; 7,02]	0,074	
Capecitabin + Cisplatin	154	3 (1,9)	[-; -] Nicht erreicht	150	0 (0,0)	[-; -] Nicht erreicht	n.a. [n.a.; n.a.]	0,226	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - PT*: Juckreiz									
Geschlecht									
Weiblich	263	12 (4,6)	[-; -] Nicht erreicht	244	6 (2,5)	[-; -] Nicht erreicht	1,81 [0,68; 4,84]	0,237	0,400
Männlich	636	61 (9,6)	[-; -] Nicht erreicht	657	21 (3,2)	[-; -] Nicht erreicht	2,64 [1,61; 4,35]	< 0,001	
Alter (Jahre)									
< 65	540	38 (7,0)	[-; -] Nicht erreicht	531	12 (2,3)	[-; -] Nicht erreicht	2,70 [1,40; 5,19]	0,003	0,688
≥ 65	359	35 (9,7)	[-; -] Nicht erreicht	370	15 (4,1)	[-; -] Nicht erreicht	2,19 [1,20; 4,02]	0,011	

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	30 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	366	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,53 [1,23; 5,21]	0,011	0,615
1	544	43 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	535	17 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,26 [1,29; 3,97]	0,004	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	23 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	324	10 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,06 [0,98; 4,34]	0,057	0,770
Asien	267	27 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	265	10 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,07 [1,00; 4,31]	0,051	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	23 (7,6)	Nicht erreicht [-; -]	312	7 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,21 [1,38; 7,51]	0,007	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	13 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	223	6 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [0,76; 5,27]	0,163	0,655
Capecitabin + Oxaliplatin	526	46 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	528	15 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,75 [1,53; 4,95]	< 0,001	
Capecitabin + Cisplatin	154	14 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	150	6 (4,0)	Nicht erreicht [80,00; -]	1,77 [0,67; 4,64]	0,248	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - PT*: Ausschlag									
Geschlecht									
Weiblich	263	21 (8,0)	Nicht erreicht [-; -]	244	13 (5,3)	Nicht erreicht [99,57; -]	1,45 [0,72; 2,93]	0,298	0,426
Männlich	636	71 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	657	34 (5,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,02 [1,34; 3,05]	< 0,001	
Alter (Jahre)									
< 65	540	61 (11,3)	Nicht erreicht [-; -]	531	29 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,00 [1,28; 3,13]	0,002	0,672
≥ 65	359	31 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	370	18 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,65 [0,92; 2,95]	0,093	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	34 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	366	25 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,45 [0,86; 2,44]	0,162	0,112
1	544	58 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	535	22 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,36 [1,44; 3,86]	< 0,001	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	40 (12,2)	Nicht erreicht [-; -]	324	23 (7,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,98; 2,75]	0,060	0,834
Asien	267	35 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	265	15 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,16; 3,91]	0,015	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	17 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	312	9 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,83 [0,80; 4,14]	0,150	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	19	Nicht erreicht	223	11	Nicht erreicht	1,75	0,144	0,948

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a		Pembrolizumab + Chemotherapie		Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Capecitabin + Oxaliplatin	526	(8,7) 50	[-; -] Nicht erreicht	528	(4,9) 26	[99,57; -] Nicht erreicht	[0,83; 3,69] 1,79	0,017	
Capecitabin + Cisplatin	154	(9,5) 23	[-; -] Nicht erreicht	150	(4,9) 10	[-; -] Nicht erreicht	[1,11; 2,87] 2,10	0,051	
		(14,9)	[-; -]		(6,7)	[-; -]	[1,00; 4,44]		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - PT*: Ausschlag makulo-papuloes									
Geschlecht									
Weiblich	263	4 (1,5)	[-; -] Nicht erreicht	244	3 (1,2)	[-; -] Nicht erreicht	1,26 [0,28; 5,69]	0,760	0,459
Männlich	636	25 (3,9)	[-; -] Nicht erreicht	657	11 (1,7)	[-; -] Nicht erreicht	2,18 [1,07; 4,43]	0,032	
Alter (Jahre)									
< 65	540	13 (2,4)	[-; -] Nicht erreicht	531	7 (1,3)	[-; -] Nicht erreicht	1,64 [0,65; 4,13]	0,292	0,677
≥ 65	359	16 (4,5)	[-; -] Nicht erreicht	370	7 (1,9)	[-; -] Nicht erreicht	2,20 [0,90; 5,36]	0,082	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	18 (5,1)	[-; -] Nicht erreicht	366	7 (1,9)	[-; -] Nicht erreicht	2,60 [1,08; 6,23]	0,032	0,364
1	544	11 (2,0)	[-; -] Nicht erreicht	535	7 (1,3)	[-; -] Nicht erreicht	1,34 [0,52; 3,48]	0,542	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	13 (4,0)	[-; -] Nicht erreicht	324	8 (2,5)	[-; -] Nicht erreicht	1,60 [0,66; 3,86]	0,296	0,404
Asien	267	10 (3,7)	[-; -] Nicht erreicht	265	2 (0,8)	[-; -] Nicht erreicht	4,60 [1,01; 21,02]	0,049	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	6 (2,0)	[-; -] Nicht erreicht	312	4 (1,3)	[-; -] Nicht erreicht	1,13 [0,31; 4,07]	0,854	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	3 (1,4)	[-; -] Nicht erreicht	223	4 (1,8)	[-; -] Nicht erreicht	0,72 [0,16; 3,22]	0,665	0,300
Capecitabin + Oxaliplatin	526	20 (3,8)	[-; -] Nicht erreicht	528	7 (1,3)	[-; -] Nicht erreicht	2,62 [1,11; 6,22]	0,029	
Capecitabin + Cisplatin	154	6 (3,9)	[-; -] Nicht erreicht	150	3 (2,0)	[-; -] Nicht erreicht	1,84 [0,46; 7,35]	0,390	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 10% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p ≥ 0,05) und der p-Wert der Interaktion größer oder gleich 0,05 oder nicht berechnet ist</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: nicht berechnet (mind. 10 Patient:innen pro Subgruppe und mind. 10 Patient:innen mit Ereignissen in einer der</p>									

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
Unerwünschte Ereignisse	Patient:innen mit Ereignis n (%) N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest ^f
Subgruppen sind notwendig); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse							

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-129: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Kollitis									
Geschlecht									
Weiblich	263	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	244	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,097	0,284
Männlich	636	16 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	657	4 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,95 [1,32; 11,84]	0,014	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	8 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	366	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	4,11 [0,87; 19,36]	0,074	0,794
1	544	11 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	535	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,90 [1,08; 22,22]	0,039	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	9 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	324	3 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,85 [0,77; 10,57]	0,117	0,373
Asien	267	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	265	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,064	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	312	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,05 [0,73; 50,25]	0,095	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	3 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	223	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,081	0,286
Capecitabin + Oxaliplatin	526	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	528	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,22 [1,05; 9,89]	0,041	
Capecitabin + Cisplatin	154	3 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	150	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,122	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p \geq 0,05$) und der p-Wert der Interaktion größer oder gleich 0,05 oder nicht berechnet ist</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>									

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

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

Tabelle 4G-130: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
SOC^g: Untersuchungen									
Geschlecht									
Weiblich	263	68 (25,9)	Nicht erreicht [-; -]	244	51 (20,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,86; 1,78]	0,258	0,507
Männlich	636	164 (25,8)	Nicht erreicht [-; -]	657	120 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,08; 1,74]	0,009	
Alter (Jahre)									
< 65	540	138 (25,6)	Nicht erreicht [-; -]	531	97 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [1,04; 1,75]	0,026	0,707
≥ 65	359	94 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	370	74 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,93; 1,71]	0,134	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	93 (26,2)	Nicht erreicht [-; -]	366	67 (18,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [1,05; 1,97]	0,025	0,585
1	544	139 (25,6)	Nicht erreicht [-; -]	535	104 (19,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,98; 1,63]	0,076	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	62 (18,9)	Nicht erreicht [-; -]	324	33 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,89 [1,24; 2,88]	0,003	0,104
Asien	267	107 (40,1)	86,14 [40,00; -]	265	80 (30,2)	Nicht erreicht [67,14; -]	1,31 [0,98; 1,75]	0,071	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	63 (20,7)	Nicht erreicht [-; -]	312	58 (18,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,69; 1,42]	0,958	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	62 (28,3)	Nicht erreicht [104,00; -]	223	36 (16,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [1,14; 2,60]	0,010	0,180
Capecitabin + Oxaliplatin	526	135 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	528	101 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [1,00; 1,68]	0,047	
Capecitabin + Cisplatin	154	35 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	150	34 (22,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,96 [0,60; 1,53]	0,849	
SOC^g: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes									
Geschlecht									
Weiblich	263	14 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	244	6 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,68; 4,76]	0,233	0,928
Männlich	636	35 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	657	17 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [1,01; 3,23]	0,047	
Alter (Jahre)									
< 65	540	26 (4,8)	Nicht erreicht [-; -]	531	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,24 [1,07; 4,66]	0,031	0,573

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
≥ 65	359	23 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	370	13 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,82; 3,20]	0,169	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	24 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	366	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,01; 4,47]	0,046	0,520
1	544	25 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	535	13 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,64 [0,83; 3,21]	0,153	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	5 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	223	2 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,17 [0,41; 11,32]	0,360	0,644
Capecitabin + Oxaliplatin	526	30 (5,7)	Nicht erreicht [-; -]	528	12 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,14 [1,09; 4,20]	0,026	
Capecitabin + Cisplatin	154	14 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	150	9 (6,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,59; 3,18]	0,465	
<p>a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)</p> <p>b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie</p> <p>g: Eine Systemorganklasse wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt (p ≥ 0,05) und der p-Wert der Interaktion größer oder gleich 0,05 oder nicht berechnet ist</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse</p>									

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

Tabelle 4G-131: Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Kolitis									
Geschlecht									
Weiblich	263	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	244	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,111	0,262
Männlich	636	14 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	657	4 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,42 [1,12; 10,43]	0,031	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	7 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	366	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,66 [0,76; 17,64]	0,105	0,756
1	544	10 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	535	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,31 [0,94; 19,84]	0,060	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	8 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	324	3 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,37 [0,62; 9,00]	0,206	0,392
Asien	267	3 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	265	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,117	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	6 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	312	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	6,10 [0,74; 50,69]	0,094	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	2 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	223	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,171	0,466
Capecitabin + Oxaliplatin	526	13 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	528	4 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,21 [1,05; 9,85]	0,042	
Capecitabin + Cisplatin	154	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	150	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,260	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - PT^g: Obstruktion des Magens									
Geschlecht									
Weiblich	263	4 (1,5)	n.c.	244	5 (2,0)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Männlich	636	1 (0,2)	n.c.	657	8 (1,2)	n.c.	n.c.	n.c.	
Alter (Jahre)									
< 65	540	3 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	531	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,32 [0,09; 1,23]	0,098	0,888
≥ 65	359	2 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	370	5 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,38 [0,07; 1,98]	0,252	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	3 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	324	2 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,24; 8,53]	0,700	0,099

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Asien	267	2 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	265	8 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,05; 1,02]	0,054	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	312	3 (1,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,085	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	1 (0,5)	n.c.	223	5 (2,2)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Capecitabin + Oxaliplatin	526	3 (0,6)	n.c.	528	5 (0,9)	n.c.	n.c.	n.c.	
Capecitabin + Cisplatin	154	1 (0,6)	n.c.	150	3 (2,0)	n.c.	n.c.	n.c.	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Neutrophilenzahl erniedrigt									
Geschlecht									
Weiblich	263	35 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	244	20 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [1,00; 3,01]	0,051	0,334
Männlich	636	69 (10,8)	Nicht erreicht [-; -]	657	57 (8,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,24 [0,87; 1,76]	0,231	
Alter (Jahre)									
< 65	540	58 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	531	45 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,87; 1,90]	0,209	0,661
≥ 65	359	46 (12,8)	Nicht erreicht [-; -]	370	32 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,92; 2,26]	0,115	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	47 (13,2)	Nicht erreicht [-; -]	366	36 (9,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,93; 2,21]	0,107	0,851
1	544	57 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	535	41 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,31 [0,88; 1,96]	0,187	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	24 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	324	14 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,69 [0,87; 3,27]	0,118	0,558
Asien	267	51 (19,1)	Nicht erreicht [-; -]	265	42 (15,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,16 [0,77; 1,75]	0,476	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	29 (9,5)	Nicht erreicht [-; -]	312	21 (6,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [0,82; 2,53]	0,204	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	34 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	223	19 (8,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [1,11; 3,43]	0,020	0,328
Capecitabin + Oxaliplatin	526	44 (8,4)	Nicht erreicht [-; -]	528	36 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,76; 1,83]	0,461	
Capecitabin + Cisplatin	154	26 (16,9)	Nicht erreicht [-; -]	150	22 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,65; 2,02]	0,646	
SOC: Untersuchungen - PT^g: Thrombozytenzahl vermindert									
Geschlecht									
Weiblich	263	19	Nicht erreicht	244	11	Nicht erreicht	1,44	0,336	0,428

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
Männlich	636	(7,2) 39 (6,1)	[-; -] Nicht erreicht [-; -]	657	(4,5) 19 (2,9)	[-; -] Nicht erreicht [-; -]	[0,68; 3,03] 2,06 [1,19; 3,57]	0,010	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	15 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	366	11 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,38 [0,64; 3,01]	0,414	0,360
1	544	43 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	535	19 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,12 [1,23; 3,63]	0,007	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	8 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	324	6 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,46; 3,81]	0,607	0,747
Asien	267	41 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	265	19 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,03 [1,18; 3,50]	0,011	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	9 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	312	5 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,82 [0,61; 5,44]	0,285	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	5 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	223	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,63 [0,54; 39,89]	0,163	0,533
Capecitabin + Oxaliplatin	526	47 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	528	27 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,72 [1,07; 2,75]	0,026	
Capecitabin + Cisplatin	154	6 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	150	2 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,63 [0,53; 13,10]	0,237	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems - PT ^g : Periphere sensorische Neuropathie									
Geschlecht									
Weiblich	263	6 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	244	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	4,44 [0,53; 37,25]	0,169	0,718
Männlich	636	16 (2,5)	Nicht erreicht [-; -]	657	5 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,00 [1,10; 8,21]	0,033	
Alter (Jahre)									
< 65	540	16 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	531	2 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,05 [1,62; 30,74]	0,009	0,096
≥ 65	359	6 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	370	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,39; 4,93]	0,614	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	366	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,74 [0,42; 33,47]	0,239	0,858
1	544	18 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	535	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,07 [1,14; 8,29]	0,027	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	10 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	324	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	9,99 [1,28; 78,11]	0,028	0,171
Asien	267	6 (2,2)	Nicht erreicht [-; -]	265	4 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,36; 4,60]	0,690	
Rest der Welt	304	6	Nicht erreicht	312	1	Nicht erreicht	4,61	0,160	

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

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie			Chemotherapie			Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie		p-Wert für Interaktionstest ^f
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	N ^b	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	
(einschließlich Südamerika)		(2,0)	[-; -]		(0,3)	[-; -]	[0,55; 38,86]		
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	3 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	223	1 (0,4)	Nicht erreicht [-; -]	2,65 [0,27; 25,67]	0,399	0,813
Capecitabin + Oxaliplatin	526	18 (3,4)	Nicht erreicht [-; -]	528	5 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,36 [1,25; 9,07]	0,017	
Capecitabin + Cisplatin	154	1 (0,6)	Nicht erreicht [-; -]	150	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,459	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - PT*: Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom									
Geschlecht									
Weiblich	263	11 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	244	5 (2,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [0,59; 5,01]	0,326	0,902
Männlich	636	25 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	657	11 (1,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,95 [0,96; 3,97]	0,066	
Alter (Jahre)									
< 65	540	22 (4,1)	Nicht erreicht [-; -]	531	6 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [1,25; 7,65]	0,015	0,166
≥ 65	359	14 (3,9)	Nicht erreicht [-; -]	370	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,28 [0,57; 2,90]	0,547	
ECOG-Leistungsstatus									
0	355	19 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	366	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,11; 7,04]	0,028	0,228
1	544	17 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	535	10 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,39 [0,63; 3,06]	0,412	
Region									
West-Europa / Israel / Nordamerika / Australien	328	7 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	324	4 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,48; 5,69]	0,419	0,097
Asien	267	15 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	265	2 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	6,41 [1,46; 28,09]	0,014	
Rest der Welt (einschließlich Südamerika)	304	14 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	312	10 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,47; 2,47]	0,851	
Chemotherapie									
5-FU + Cisplatin	219	2 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	223	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	0,240	0,327
Capecitabin + Oxaliplatin	526	22 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	528	8 (1,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,31 [1,02; 5,21]	0,044	
Capecitabin + Cisplatin	154	12 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	150	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,30 [0,53; 3,20]	0,568	
a: Datenschnitt: 22. August 2023 (KEYNOTE 859), 19. April 2021 (KEYNOTE 062), 09. Juli 2021 (KEYNOTE 590)									
b: Anzahl an Patient:innen: All-Participants-as-Treated Population mit CPS ≥ 1 (KEYNOTE 859, KEYNOTE 062), All-Participants-as-Treated Population mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, Siewert Typ I und CPS ≥ 1 (KEYNOTE 590)									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten									
d: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate mit Konfidenzintervall nach Wald, stratifiziert nach Studie									
e: Zweistufiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)									
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppe als Kovariate und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe (p-Wert anhand Likelihood Ratio Test), stratifiziert nach Studie									

Studie: KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie	Chemotherapie		Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patient:innen mit Ereignis n (%) N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Patient:innen mit Ereignis n (%) N ^b	Mediane Ereigniszeit ^c in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}	p-Wert für Interaktionstest ^f
<p>g: Ein spezifisches unerwünschtes Ereignis wird dargestellt, wenn Ereignisse bei mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm ODER Ereignisse bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm auftreten und ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Zielpopulation vorliegt ($p \geq 0,05$) und der p-Wert der Interaktion größer oder gleich 0,05 oder nicht berechnet ist</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: nicht berechnet (mind. 10 Patient:innen pro Subgruppe und mind. 10 Patient:innen mit Ereignissen in einer der Subgruppen sind notwendig); PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse</p>							

Anhang 4-G23: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT (KEYNOTE 859)

Tabelle 4G-132: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 859

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease, Immune-mediated adrenal insufficiency	Yes
Arthritis	Autoimmune arthritis, Immune-mediated arthritis	Yes
Cholangitis Sclerosing	Cholangitis sclerosing, Autoimmune cholangitis, Immune-mediated cholangitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Gastritis	Gastritis, Gastritis erosive, Gastritis haemorrhagic, Haemorrhagic erosive gastritis, Immune-mediated gastritis, Ulcerative gastritis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
HLH	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Thyrotoxic crisis, Immune-mediated hyperthyroidism, Graves' disease	Yes
Hypoparathyroidism	Hypoparathyroidism, Primary hypoparathyroidism	Yes

AEO SI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis, Immune-mediated hypophysitis	Yes
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia, Immune-mediated myasthenia gravis	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse, Acute necrotising myelitis, Immune-mediated myelitis	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Optic Neuritis	Optic neuritis, Immune-mediated optic neuritis	Yes

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated lung disease	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis, Sarcoidosis of lymph node	Yes
Skin-A	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus, Cutaneous vasculitis, Vasculitic rash	Yes
Skin-B	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Mucous membrane pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap, Lichen planus pemphigoides	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis, Choroidal effusion, Choroidal detachment, Serous retinal detachment	Yes
Vasculitis	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis, Aortitis, Arteritis, Arteritis coronary, Behcet's syndrome, Central nervous system vasculitis, Cerebral arteritis, Diffuse vasculitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Haemorrhagic vasculitis, Hypersensitivity vasculitis, Microscopic polyangiitis, Ocular vasculitis, Polyarteritis nodosa, Pulmonary vasculitis, Renal arteritis, Renal vasculitis, Retinal vasculitis, Takayasu's arteritis, Giant cell arteritis, Vasculitis, Vasculitis gastrointestinal, Vasculitis necrotising	Yes

Anhang 4-G24: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT (KEYNOTE 590)

Tabelle 4G-133: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 590

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease, Immune-mediated adrenal insufficiency	Yes
Arthritis	Autoimmune arthritis, Immune-mediated arthritis	Yes
Cholangitis Sclerosing	Cholangitis sclerosing, Autoimmune cholangitis, Immune-mediated cholangitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Gastritis	Gastritis, Gastritis erosive, Gastritis haemorrhagic, Haemorrhagic erosive gastritis, Immune-mediated gastritis, Ulcerative gastritis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
HLH	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Thyrotoxic crisis, Immune-mediated hyperthyroidism, Graves' disease	Yes
Hypoparathyroidism	Hypoparathyroidism, Primary hypoparathyroidism	Yes
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis, Immune-mediated hypophysitis	Yes

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia, Immune-mediated myasthenia gravis	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse, Acute necrotising myelitis, Immune-mediated myelitis	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Optic Neuritis	Optic neuritis, Immune-mediated optic neuritis	Yes
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes

AEO SI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated lung disease	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis, Sarcoidosis of lymph node	Yes
Skin-A	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus, Cutaneous vasculitis, Vasculitic rash	Yes
Skin-B	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Mucous membrane pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap, Lichen planus pemphigoides	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes

AEO SI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis, Choroidal effusion, Choroidal detachment, Serous retinal detachment	Yes
Vasculitis	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis, Aortitis, Arteritis, Arteritis coronary, Behcet's syndrome, Central nervous system vasculitis, Cerebral arteritis, Diffuse vasculitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Haemorrhagic vasculitis, Hypersensitivity vasculitis, Microscopic polyangiitis, Ocular vasculitis, Polyarteritis nodosa, Pulmonary vasculitis, Renal arteritis, Renal vasculitis, Retinal vasculitis, Takayasu's arteritis, Giant cell arteritis, Vasculitis, Vasculitis gastrointestinal, Vasculitis necrotising	Yes

Anhang 4-G25: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT (KEYNOTE 062)

Tabelle 4G-134: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 062

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease, Immune-mediated adrenal insufficiency	Yes
Arthritis	Autoimmune arthritis, Immune-mediated arthritis	Yes
Cholangitis Sclerosing	Cholangitis sclerosing, Autoimmune cholangitis, Immune-mediated cholangitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Gastritis	Gastritis, Gastritis erosive, Gastritis haemorrhagic, Haemorrhagic erosive gastritis, Immune-mediated gastritis, Ulcerative gastritis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
HLH	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Thyrotoxic crisis, Immune-mediated hyperthyroidism, Graves' disease	Yes
Hypoparathyroidism	Hypoparathyroidism, Primary hypoparathyroidism	Yes

AEO SI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis, Immune-mediated hypophysitis	Yes
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia, Immune-mediated myasthenia gravis	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse, Acute necrotising myelitis, Immune-mediated myelitis	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Optic Neuritis	Optic neuritis, Immune-mediated optic neuritis	Yes

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated lung disease	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis, Sarcoidosis of lymph node	Yes
Skin-A	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus, Cutaneous vasculitis, Vasculitic rash	Yes
Skin-B	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Mucous membrane pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap, Lichen planus pemphigoides	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis, Choroidal effusion, Choroidal detachment, Serous retinal detachment	Yes
Vasculitis	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis, Aortitis, Arteritis, Arteritis coronary, Behcet's syndrome, Central nervous system vasculitis, Cerebral arteritis, Diffuse vasculitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Haemorrhagic vasculitis, Hypersensitivity vasculitis, Microscopic polyangiitis, Ocular vasculitis, Polyarteritis nodosa, Pulmonary vasculitis, Renal arteritis, Renal vasculitis, Retinal vasculitis, Takayasu's arteritis, Giant cell arteritis, Vasculitis, Vasculitis gastrointestinal, Vasculitis necrotising	Yes

Anhang 4-G23: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT – Meta-Analyse

Tabelle 4G-135: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) anhand der zugeordneten PT der Meta-Analyse (KEYNOTE 859, KEYNOTE 590 und KEYNOTE 062)

AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease, Immune-mediated adrenal insufficiency	Yes
Arthritis	Autoimmune arthritis, Immune-mediated arthritis	Yes
Cholangitis Sclerosing	Cholangitis sclerosing, Autoimmune cholangitis, Immune-mediated cholangitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Gastritis	Gastritis, Gastritis erosive, Gastritis haemorrhagic, Haemorrhagic erosive gastritis, Immune-mediated gastritis, Ulcerative gastritis	Yes
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
HLH	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Thyrotoxic crisis, Immune-mediated hyperthyroidism, Graves' disease	Yes
Hypoparathyroidism	Hypoparathyroidism, Primary hypoparathyroidism	Yes

AEO SI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis, Immune-mediated hypophysitis	Yes
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia, Immune-mediated myasthenia gravis	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse, Acute necrotising myelitis, Immune-mediated myelitis	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Optic Neuritis	Optic neuritis, Immune-mediated optic neuritis	Yes

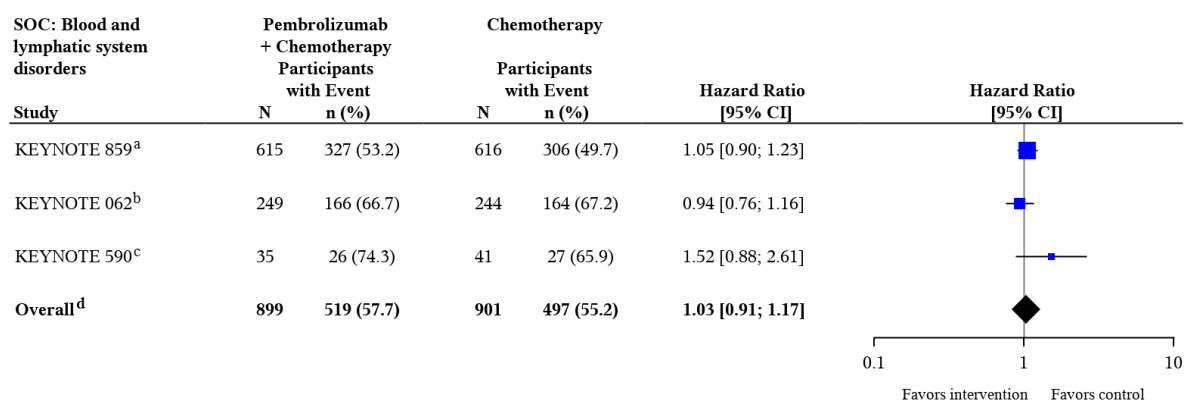
AEOSI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated lung disease	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis, Sarcoidosis of lymph node	Yes
Skin-A	Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus, Cutaneous vasculitis, Vasculitic rash	Yes
Skin-B	Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Mucous membrane pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap, Lichen planus pemphigoides	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes

AEO SI	Preferred Term	Immune-mediated (yes/no)
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis, Choroidal effusion, Choroidal detachment, Serous retinal detachment	Yes
Vasculitis	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis, Aortitis, Arteritis, Arteritis coronary, Behcet's syndrome, Central nervous system vasculitis, Cerebral arteritis, Diffuse vasculitis, Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, Granulomatosis with polyangiitis, Haemorrhagic vasculitis, Hypersensitivity vasculitis, Microscopic polyangiitis, Ocular vasculitis, Polyarteritis nodosa, Pulmonary vasculitis, Renal arteritis, Renal vasculitis, Retinal vasculitis, Takayasu's arteritis, Giant cell arteritis, Vasculitis, Vasculitis gastrointestinal, Vasculitis necrotising	Yes

Anhang 4-G24: Analyse der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) – Meta-Analyse - Forest Plots der statistisch nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Ergebnisse

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 die Forest Plots der nicht signifikanten ($p \geq 0,05$) Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse gegliedert nach SOC und PT aus der Meta-Analyse dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.616

Heterogeneity test, p-value: 0.276^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

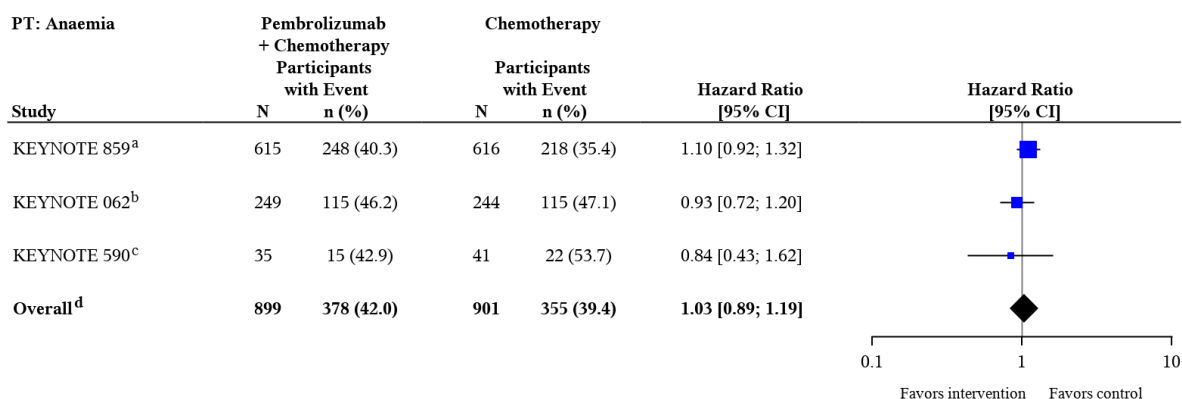
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-178: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.686

Heterogeneity test, p-value: 0.314^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

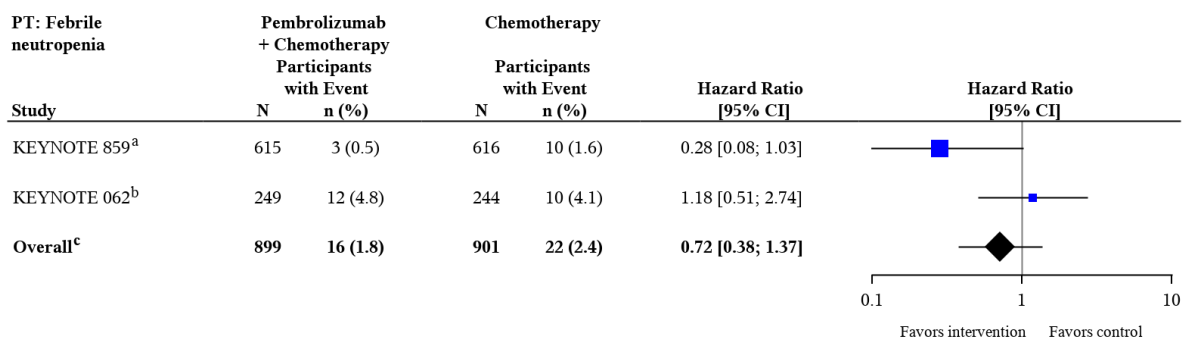
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-179: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Anämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.311

Heterogeneity test, p-value: 0.180^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

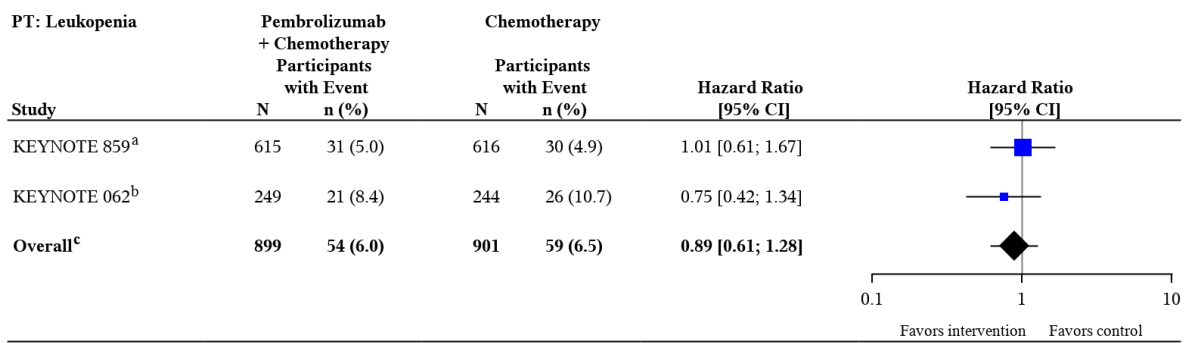
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-180: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Febrile Neutropenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.525

Heterogeneity test, p-value: 0.764^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

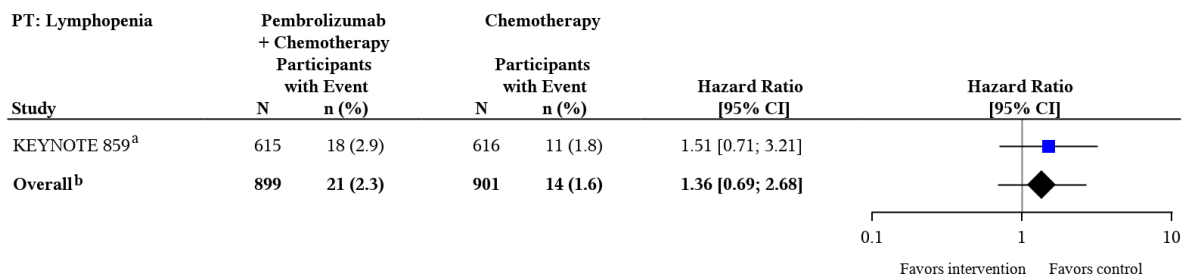
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-181: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Leukopenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.378

Heterogeneity test, p-value: 0.852^c

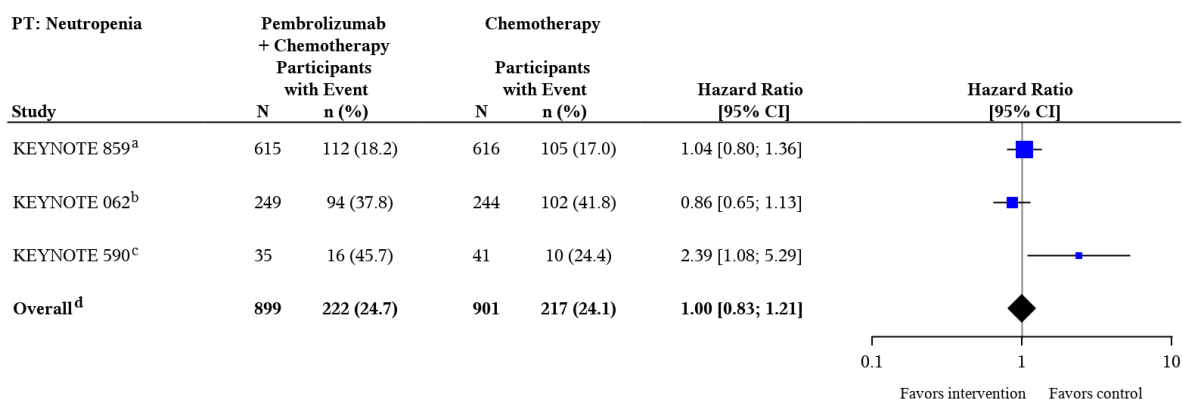
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-182: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Lymphopenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: > 0.999

Heterogeneity test, p-value: 0.046^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

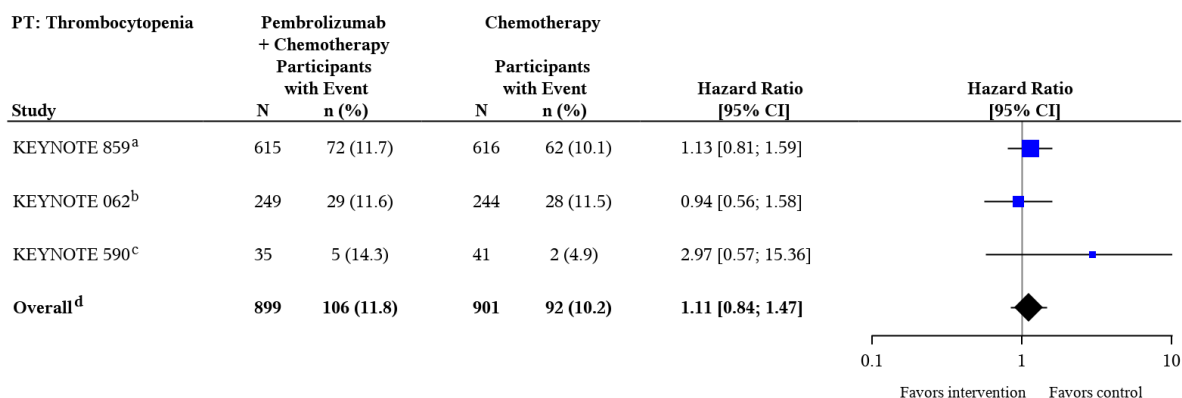
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-183: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Neutropenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.474

Heterogeneity test, p-value: 0.332^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

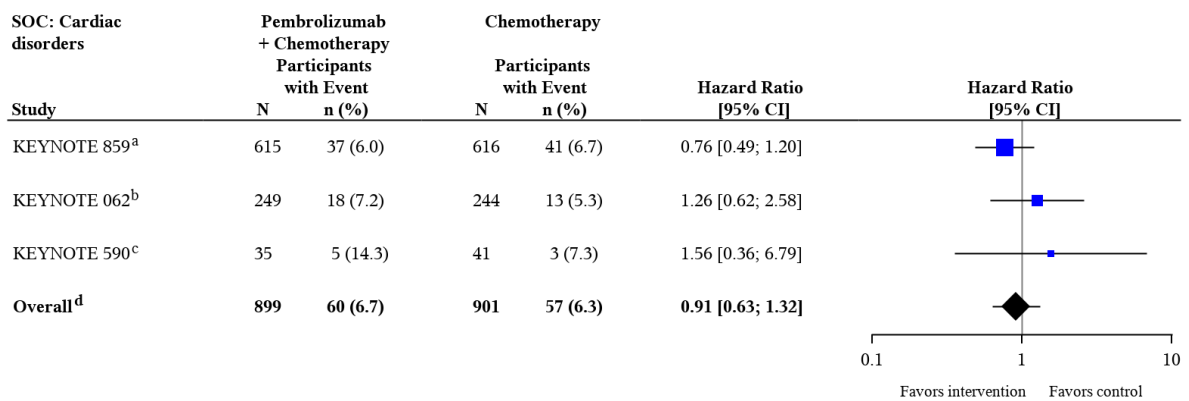
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-184: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - PT Thrombozytopenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.631

Heterogeneity test, p-value: 0.427^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

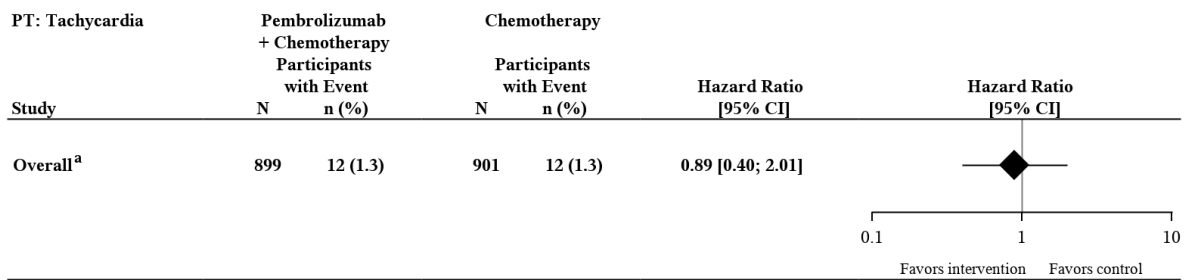
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-185: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) - SOC Herzerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.787

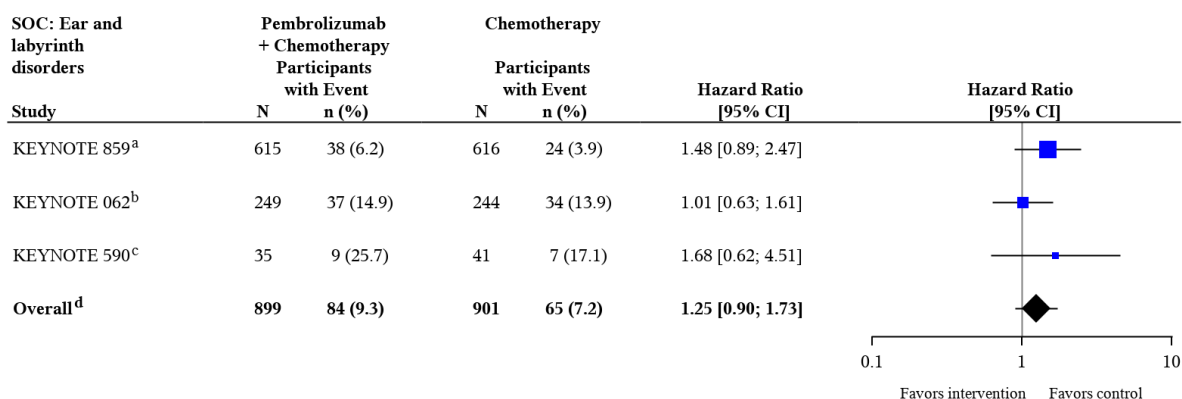
Heterogeneity test, p-value: 0.746^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-186: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Tachykardie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.182

Heterogeneity test, p-value: 0.448^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

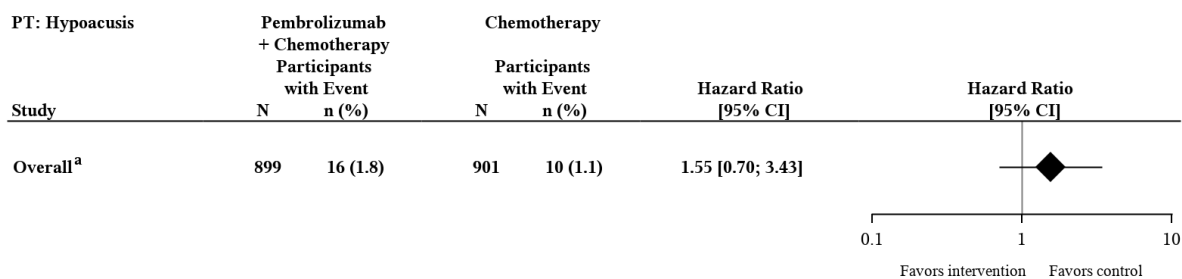
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-187: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.276

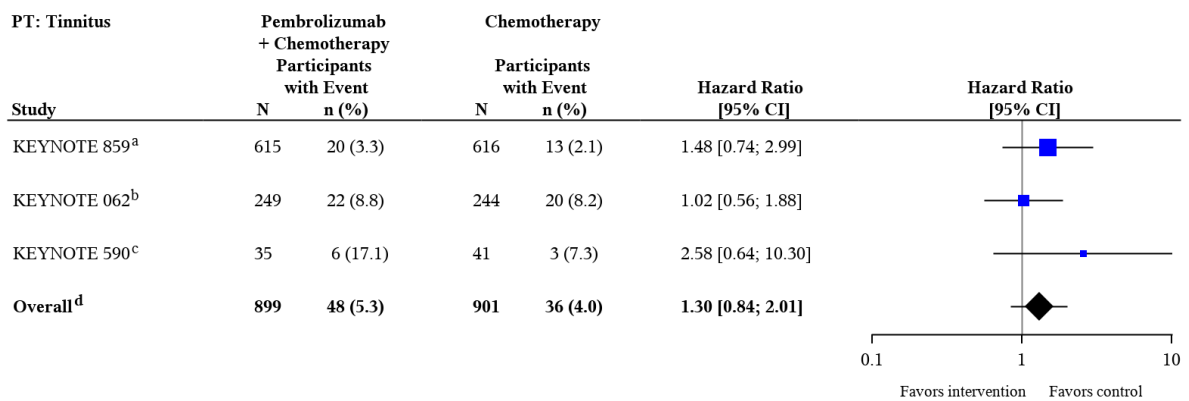
Heterogeneity test, p-value: 0.947^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-188: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypakusis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.231

Heterogeneity test, p-value: 0.453^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

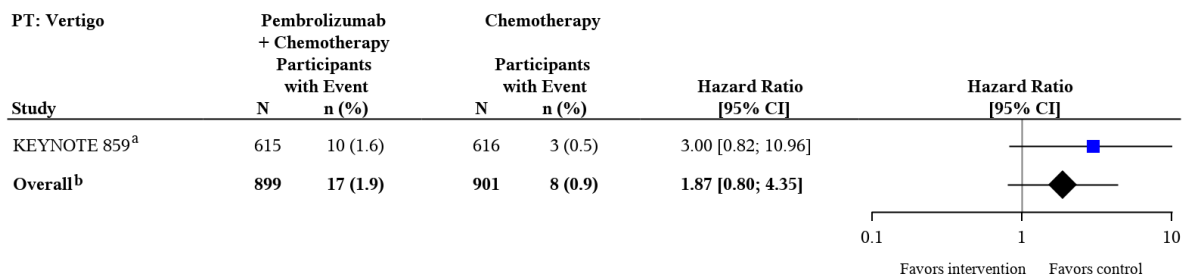
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-189: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Tinnitus



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.148

Heterogeneity test, p-value: 0.638^c

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

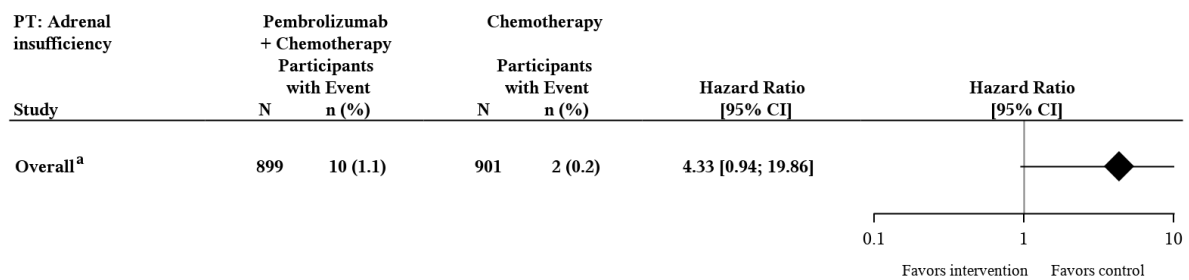
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-190: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Vertigo

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.059

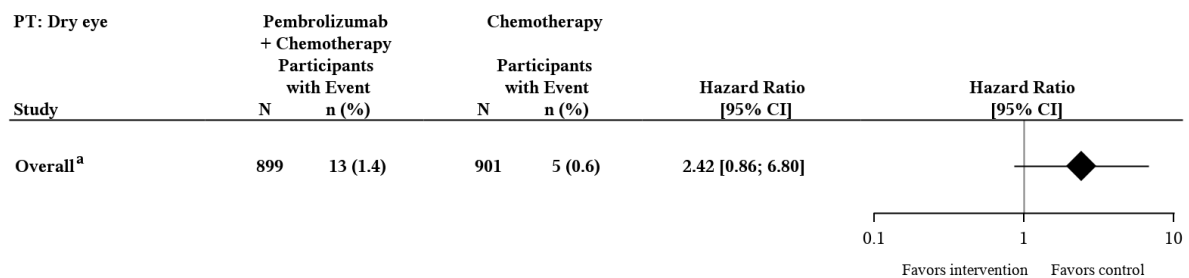
Heterogeneity test, p-value: 0.683^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-191: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Nebenniereninsuffizienz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.094

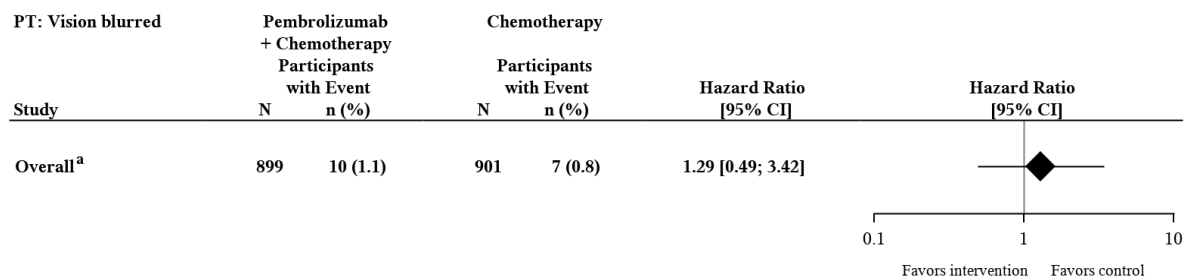
Heterogeneity test, p-value: 0.595^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-192: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Trockenes Auge



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.604

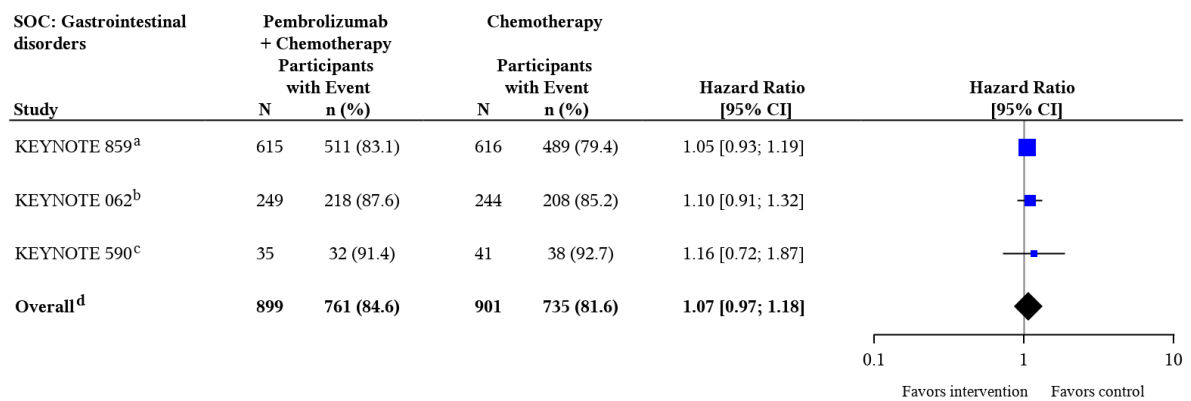
Heterogeneity test, p-value: 0.538^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-193: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sehen verschwommen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.195

Heterogeneity test, p-value: 0.933^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

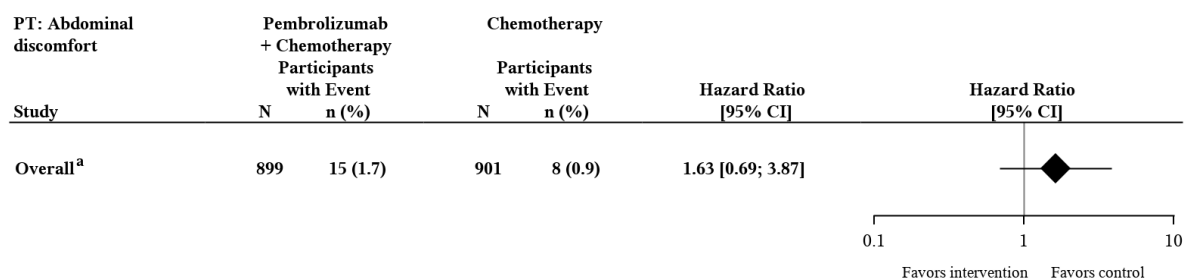
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-194: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.266

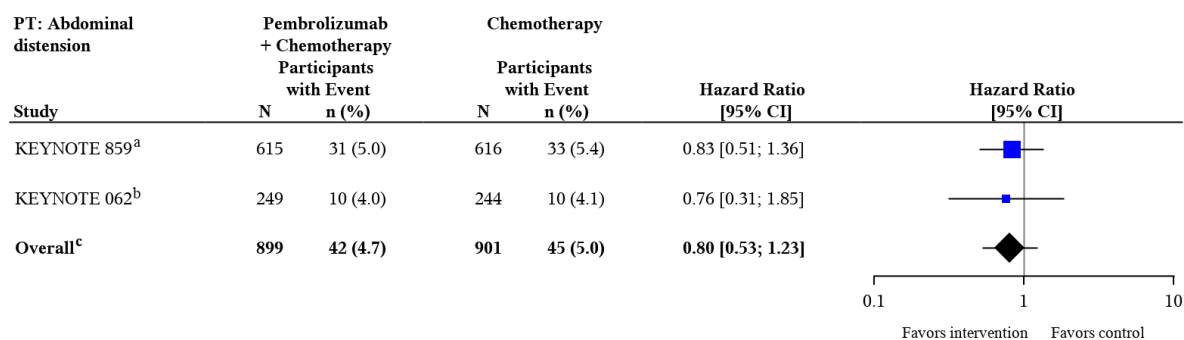
Heterogeneity test, p-value: 0.440^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-195: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Abdominale Beschwerden



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.314

Heterogeneity test, p-value: 0.918^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

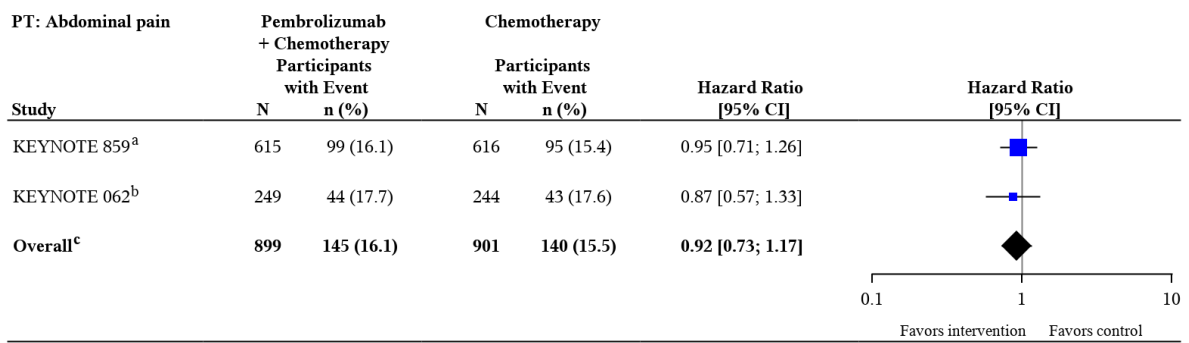
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-196: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bauch aufgetrieben



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.506

Heterogeneity test, p-value: 0.967^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

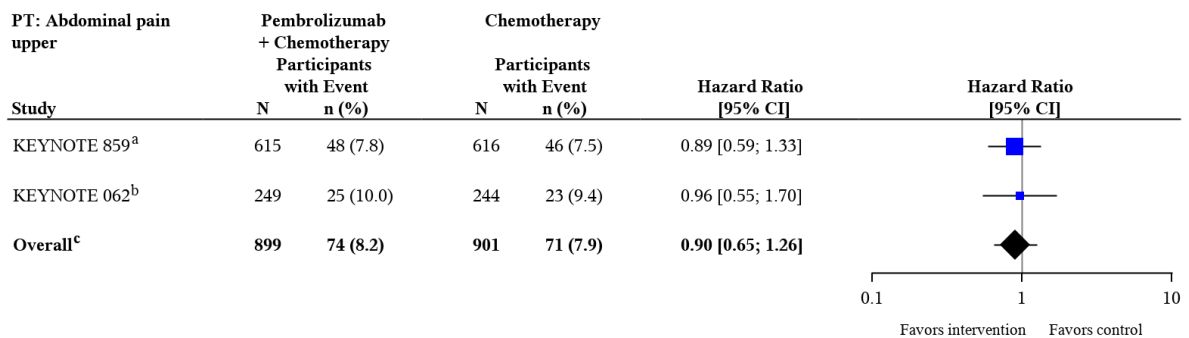
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-197: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Abdominalschmerz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.550

Heterogeneity test, p-value: 0.880^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

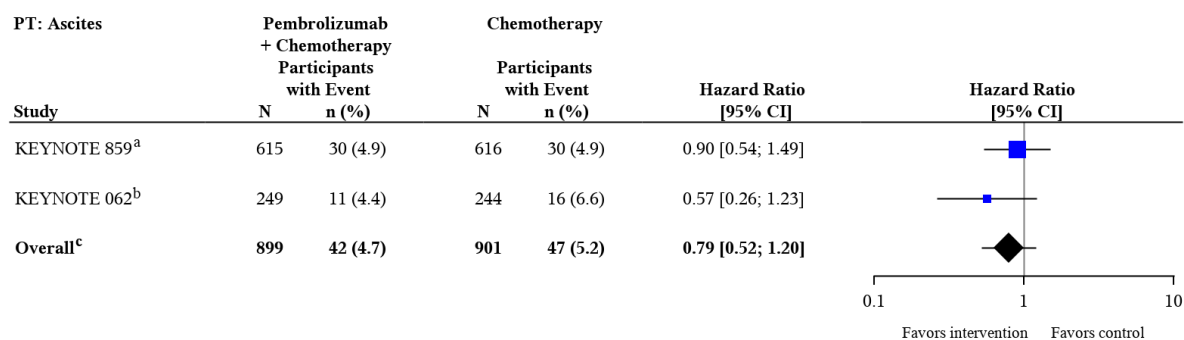
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-198: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schmerzen Oberbauch



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.266

Heterogeneity test, p-value: 0.584^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

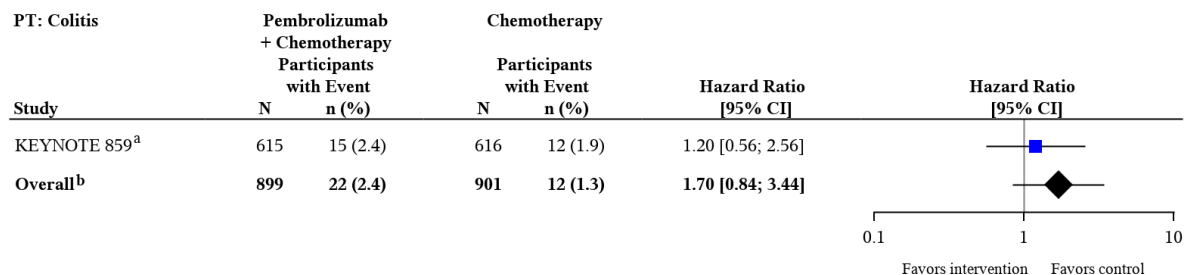
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-199: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aszites



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.141

Heterogeneity test, p-value: 0.031^c

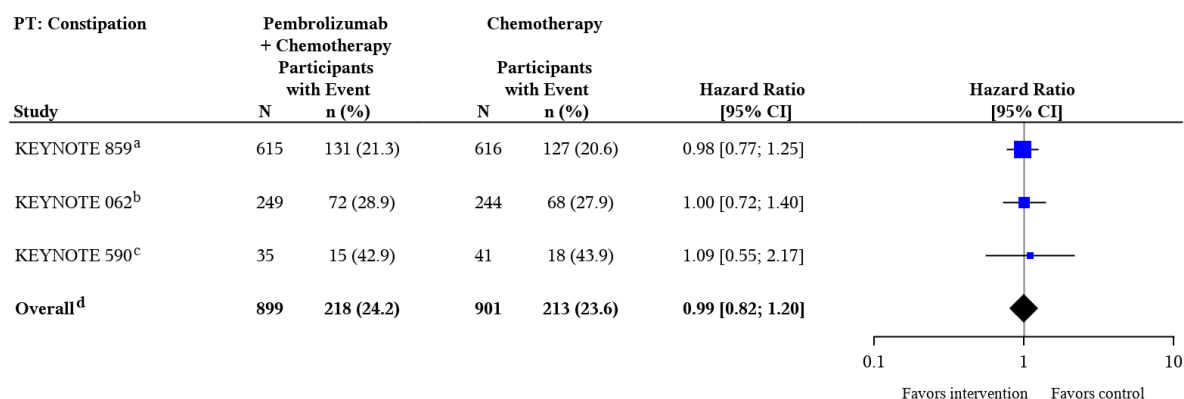
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-200: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Kolitis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.953

Heterogeneity test, p-value: 0.972^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

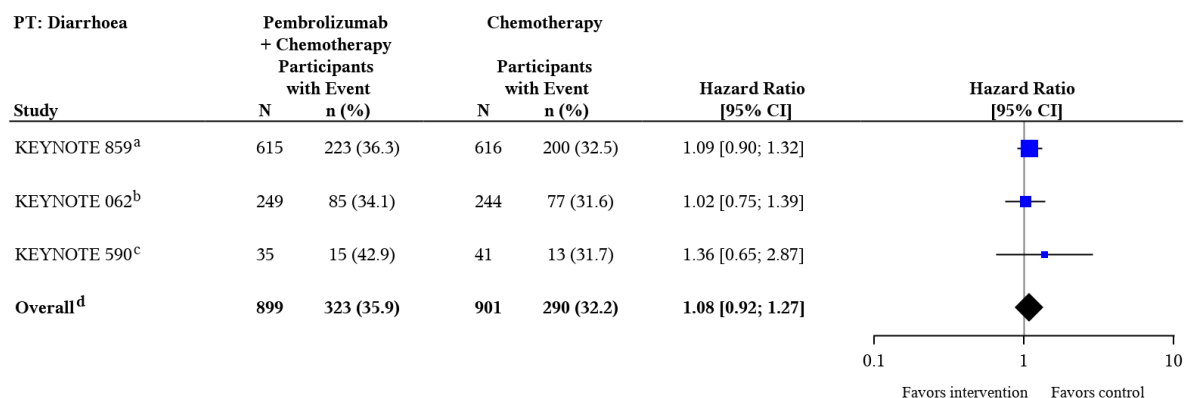
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-201: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Verstopfung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.342

Heterogeneity test, p-value: 0.796^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

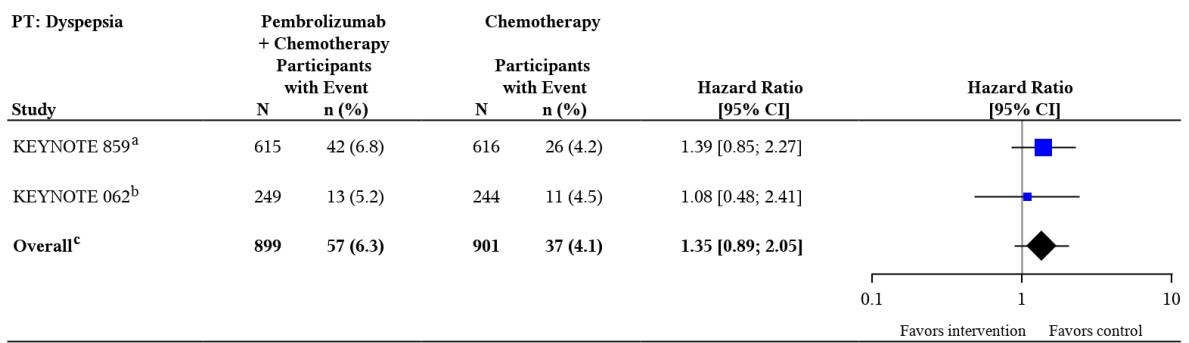
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-202: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Diarrhö



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.159

Heterogeneity test, p-value: 0.236^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

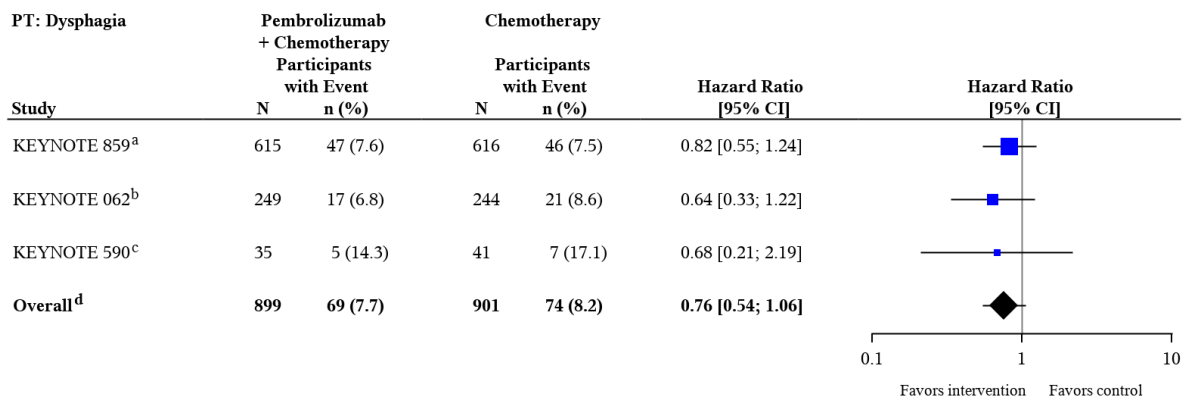
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-203: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dyspepsie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.102

Heterogeneity test, p-value: 0.801^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

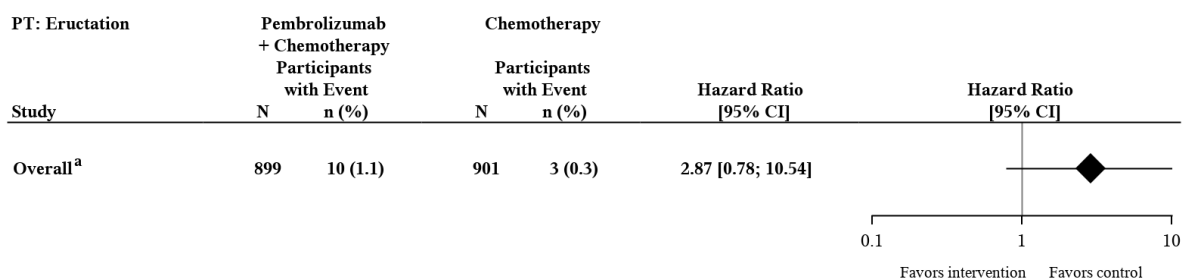
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-204: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysphagie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.111

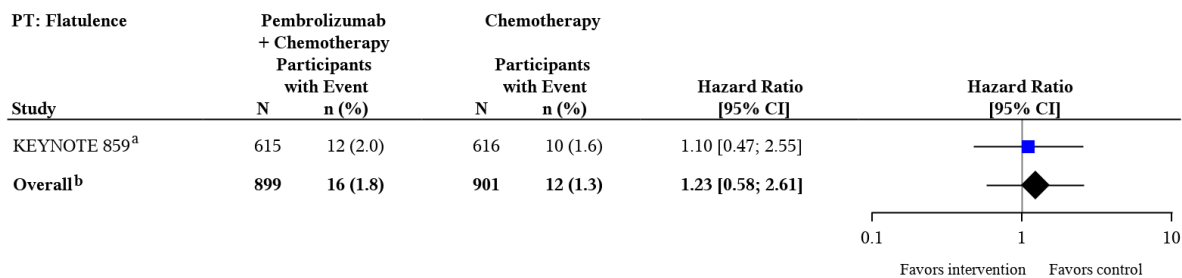
Heterogeneity test, p-value: 0.720^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-205: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aufstoßen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.588

Heterogeneity test, p-value: 0.502^c

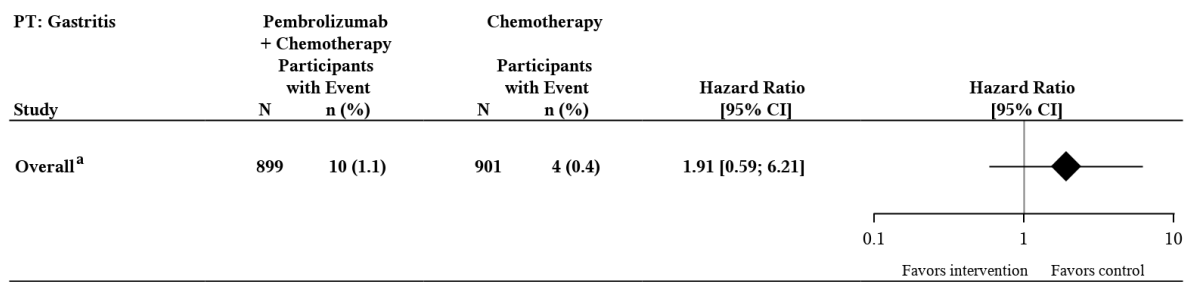
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-206: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Flatulenz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.282

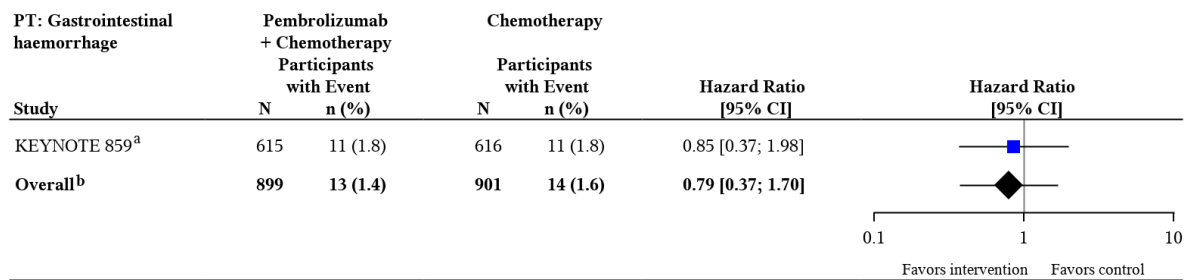
Heterogeneity test, p-value: 0.983^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-207: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastritis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.549

Heterogeneity test, p-value: 0.897^c

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

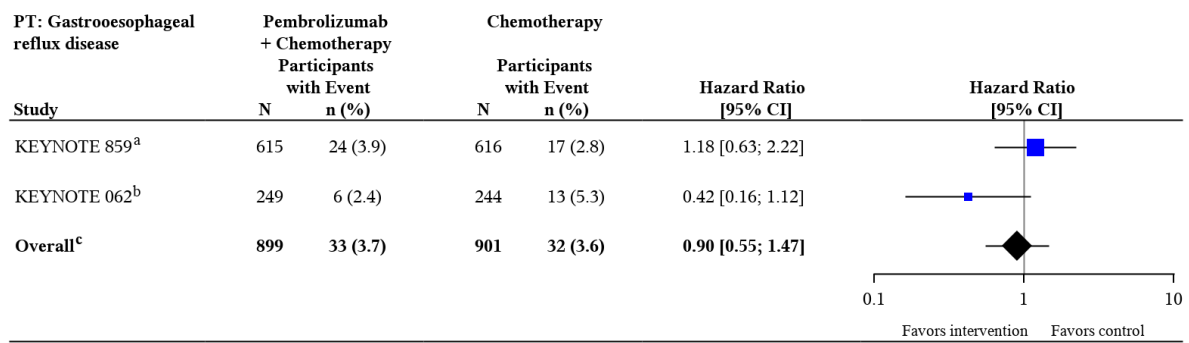
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-208: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastrointestinalblutung

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.675

Heterogeneity test, p-value: 0.098^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

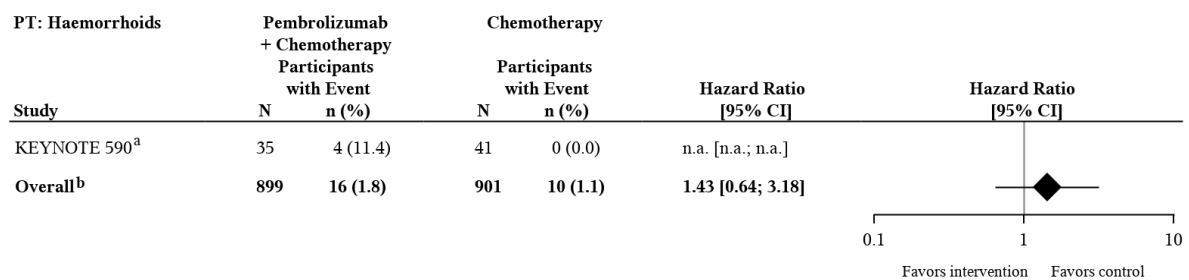
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-209: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastrooesophageale Refluxerkrankung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.379

Heterogeneity test, p-value: 0.036^c

n.a.: not applicable.

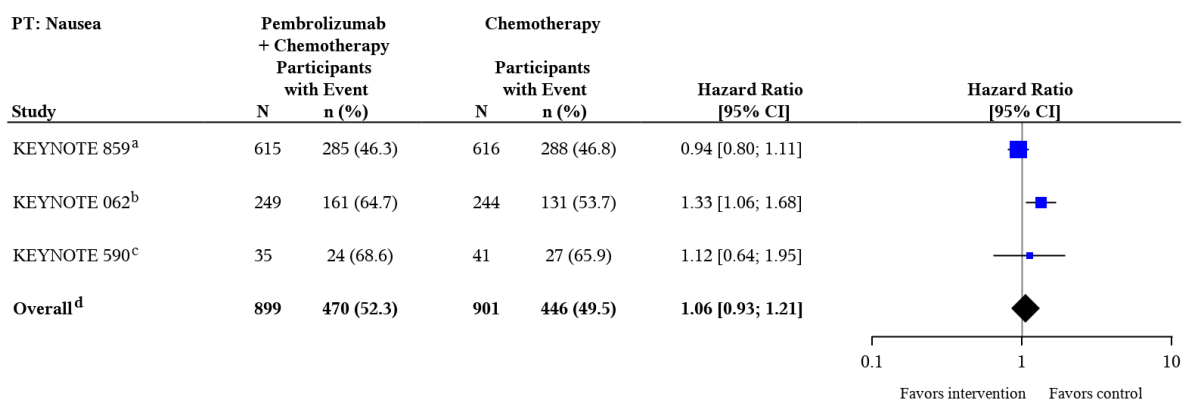
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-210: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hämorrhoiden



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.358

Heterogeneity test, p-value: 0.058^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

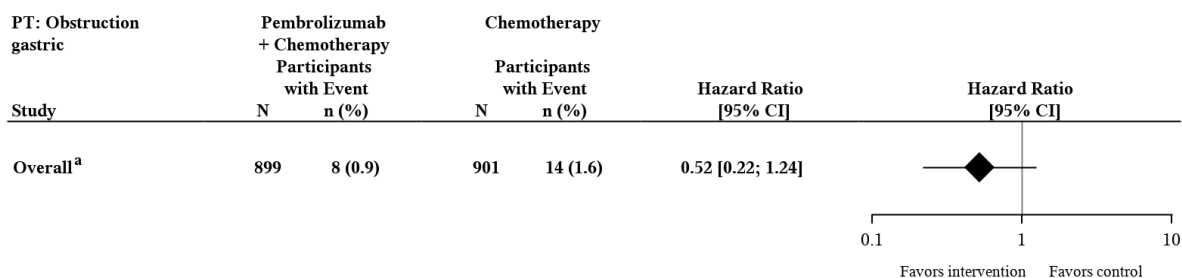
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-211: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Übelkeit



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.142

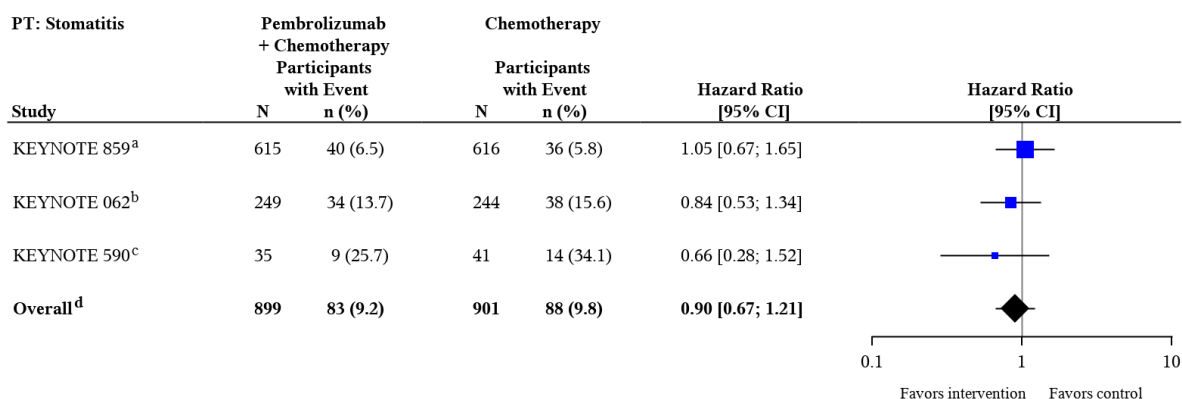
Heterogeneity test, p-value: 0.851^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-212: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Obstruktion des Magens



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.488

Heterogeneity test, p-value: 0.484^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

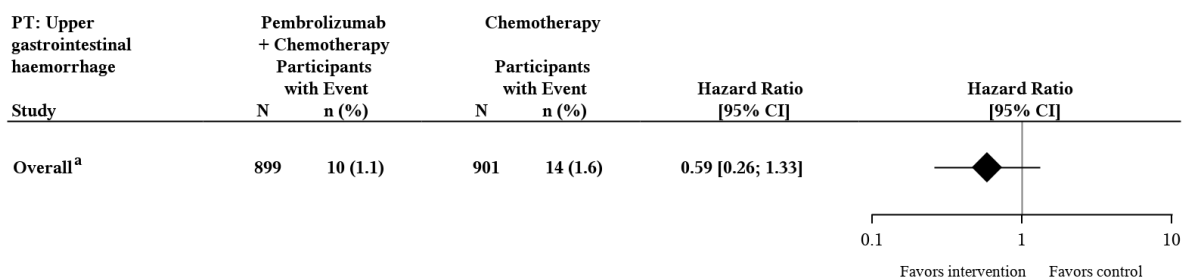
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-213: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Stomatitis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.200

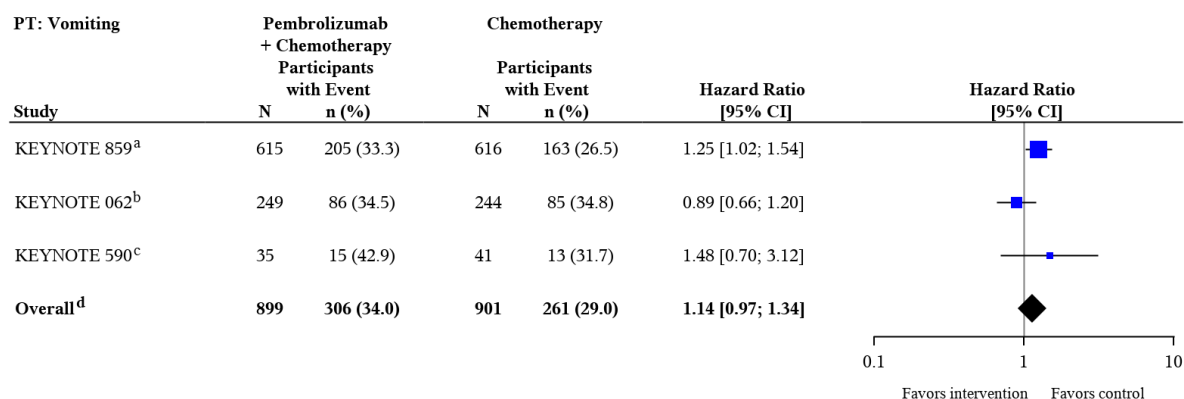
Heterogeneity test, p-value: 0.366^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-214: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.123

Heterogeneity test, p-value: 0.175^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

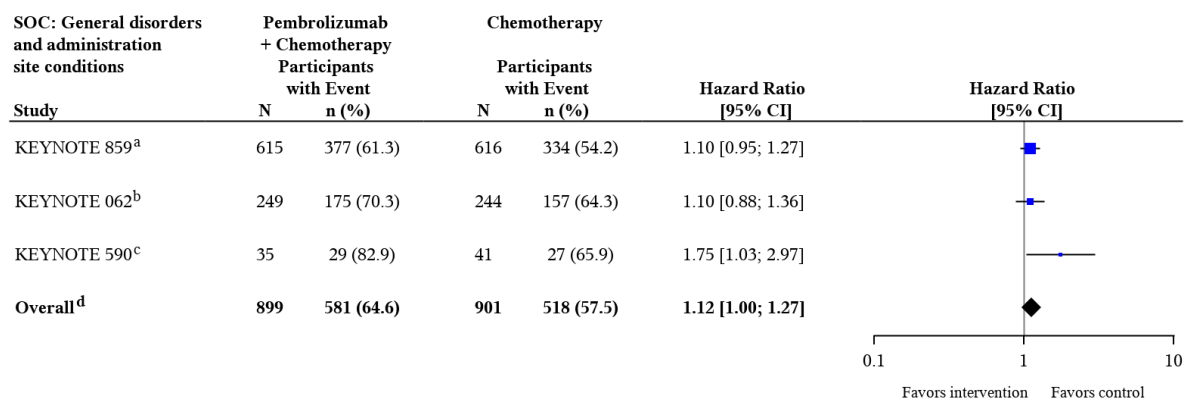
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-215: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Erbrechen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.054

Heterogeneity test, p-value: 0.341^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

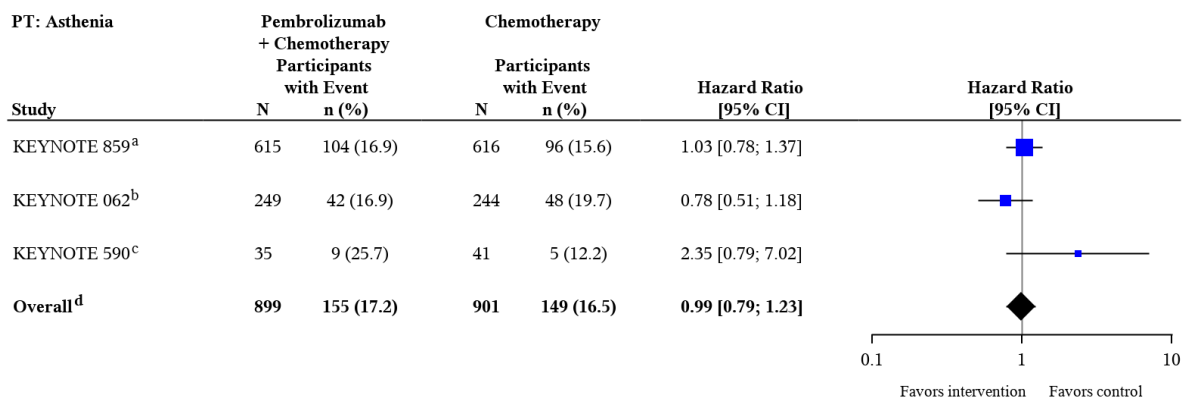
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-216: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.898

Heterogeneity test, p-value: 0.130^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

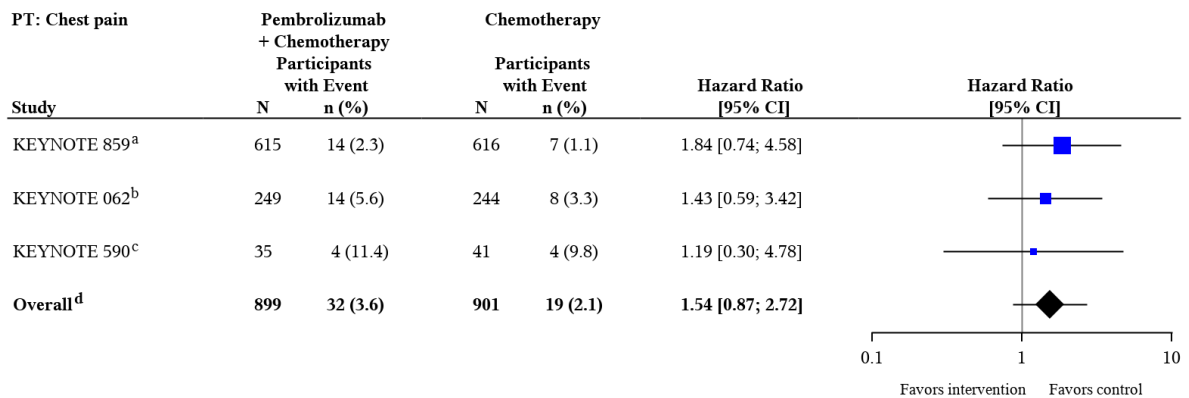
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-217: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Asthenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.141

Heterogeneity test, p-value: 0.868^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

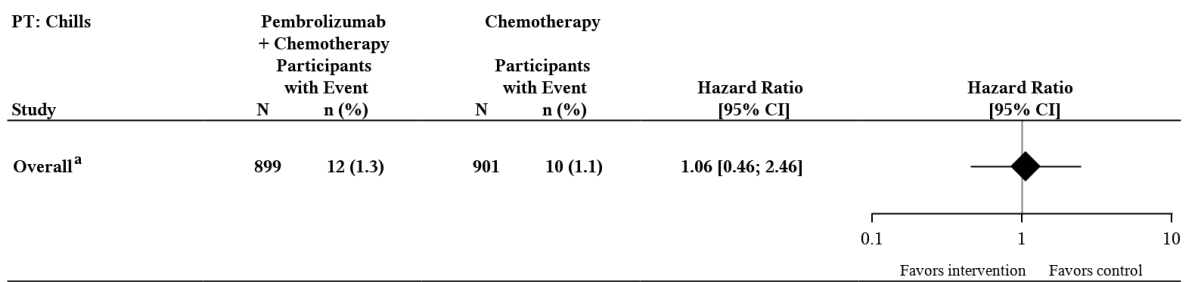
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-218: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Brustkorbschmerz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.894

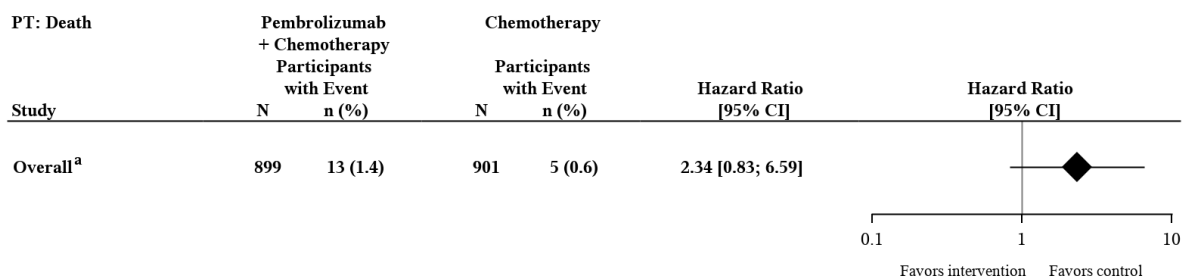
Heterogeneity test, p-value: 0.712^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-219: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schüttelfrost



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.107

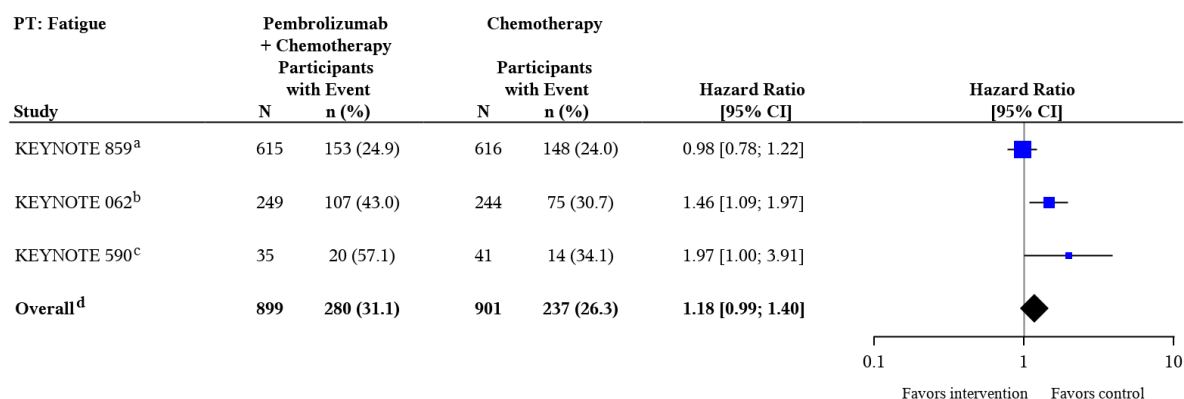
Heterogeneity test, p-value: 0.667^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-220: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Todesfall



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.064

Heterogeneity test, p-value: 0.036^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

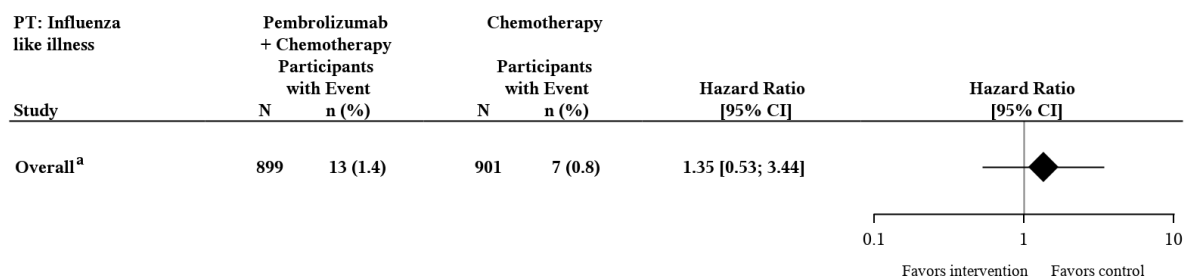
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-221: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Erschöpfung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.532

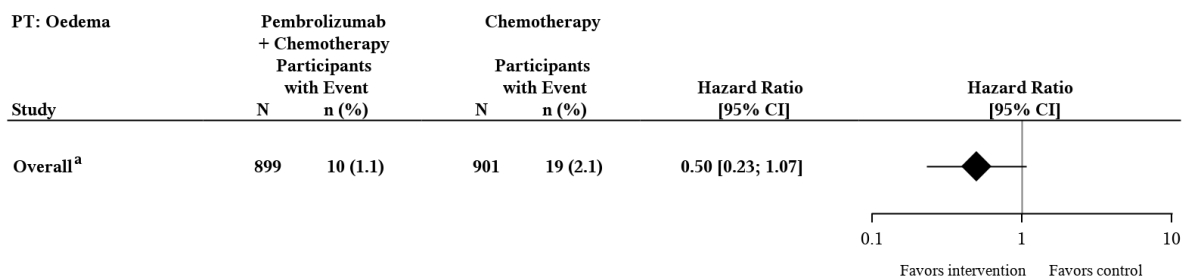
Heterogeneity test, p-value: 0.517^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-222: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Grippeähnliche Erkrankung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.075

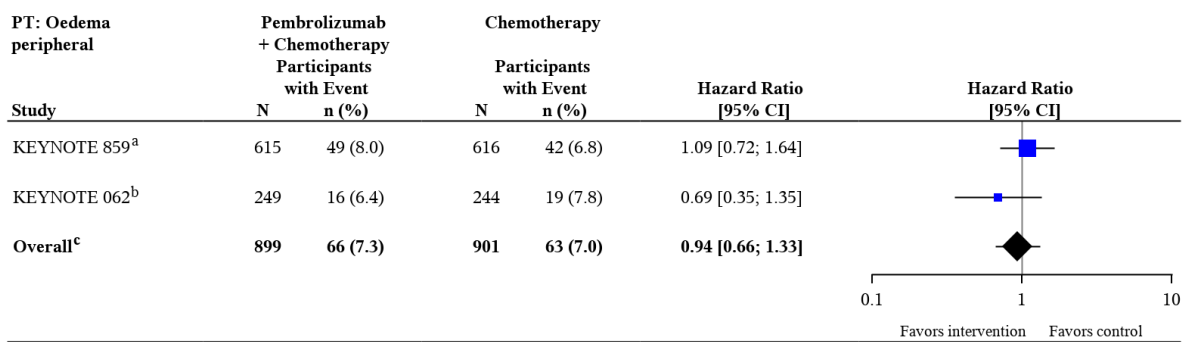
Heterogeneity test, p-value: 0.173^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-225: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ödem



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.716

Heterogeneity test, p-value: 0.528^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

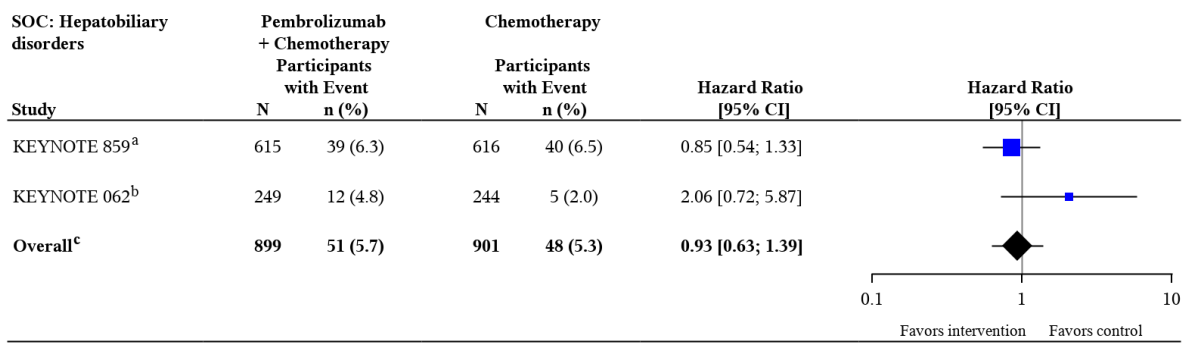
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-226: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Ödem peripher



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.739

Heterogeneity test, p-value: 0.043^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

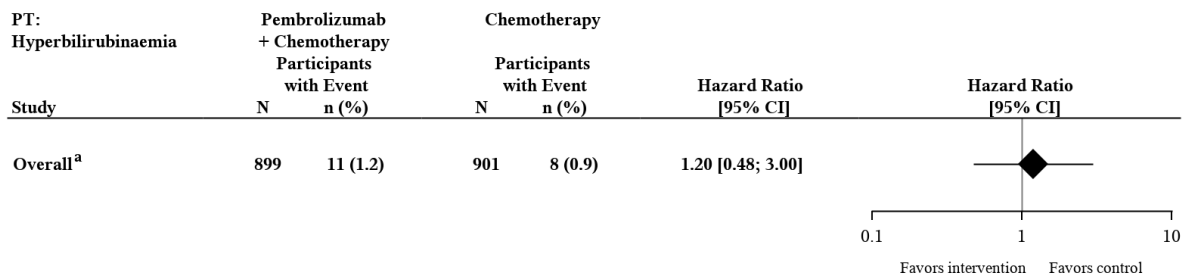
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-227: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.702

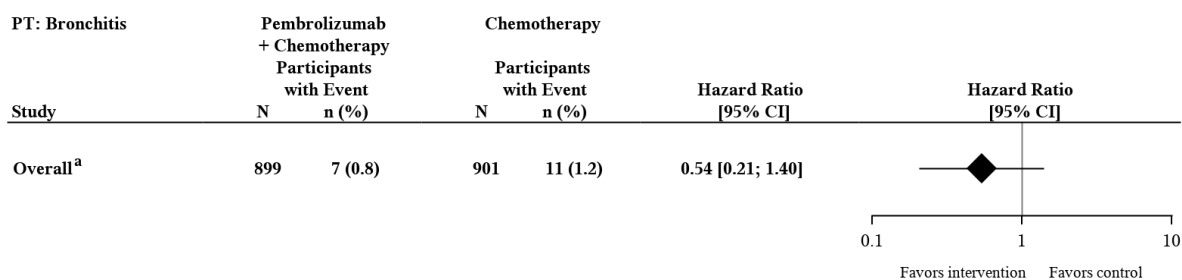
Heterogeneity test, p-value: 0.322^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-228: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperbilirubinämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.204

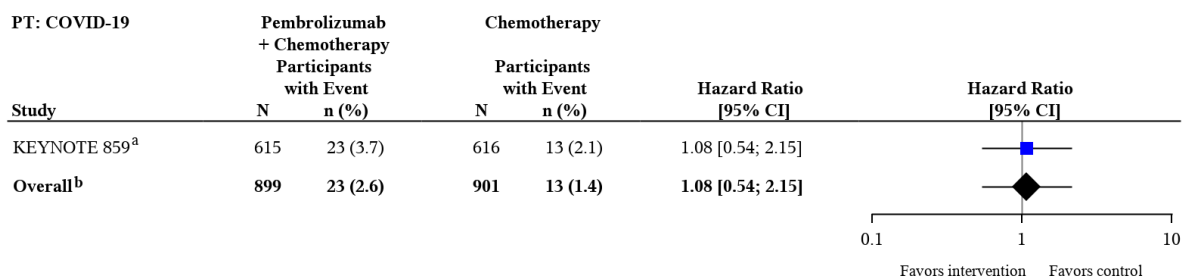
Heterogeneity test, p-value: 0.440^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-231: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bronchitis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.832

Heterogeneity test, p-value: > 0.999^c

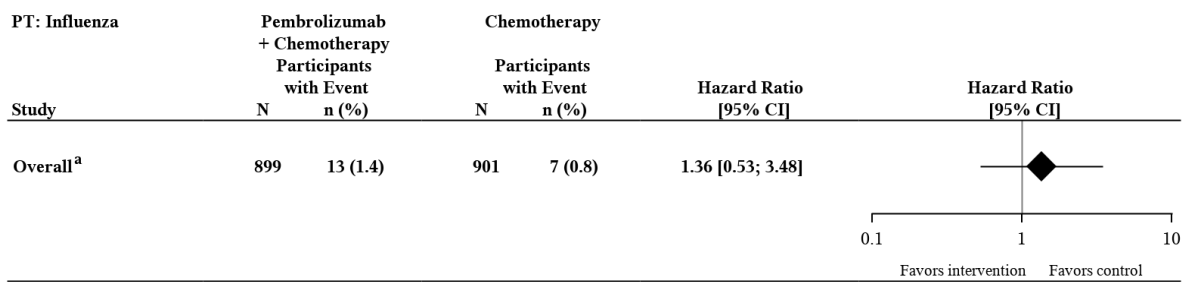
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-232: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT COVID-19



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.525

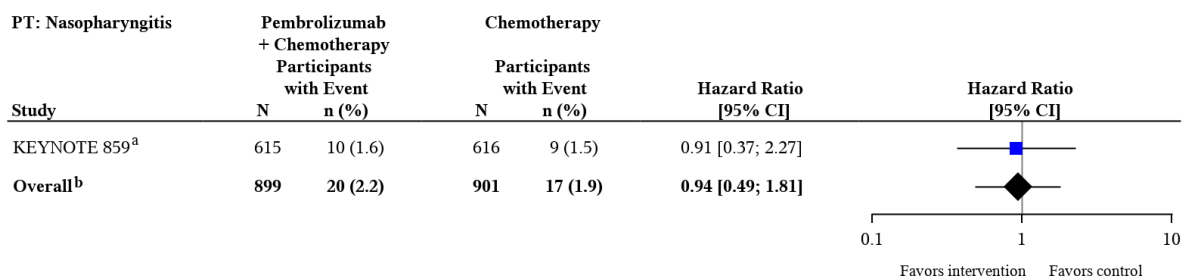
Heterogeneity test, p-value: 0.877^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-233: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Grippe



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.857

Heterogeneity test, p-value: 0.219^c

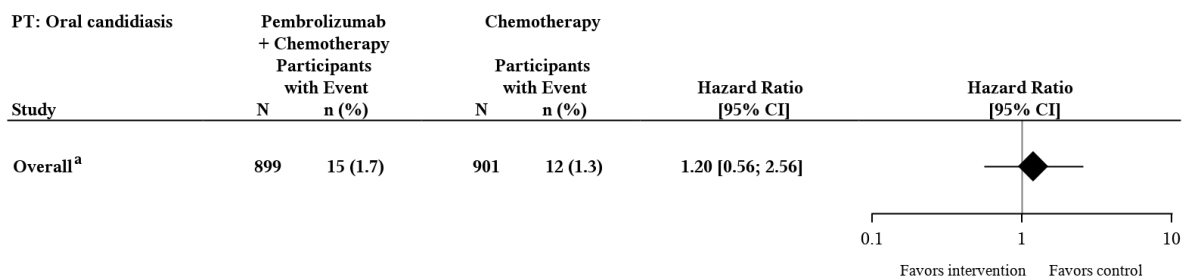
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-234: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Nasopharyngitis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.645

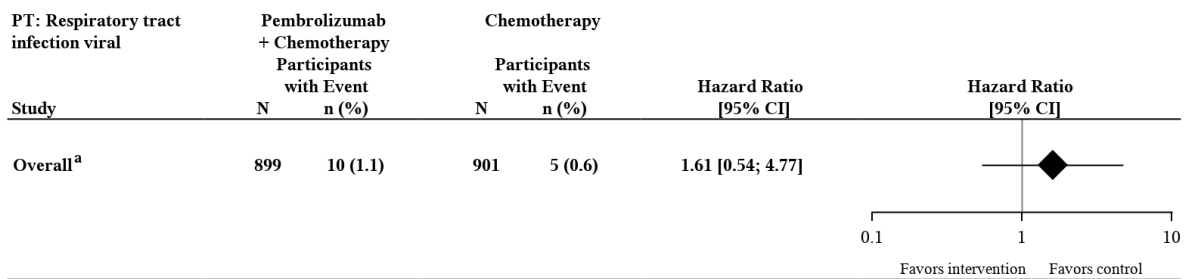
Heterogeneity test, p-value: 0.327^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-235: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Orale Candidose



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.393

Heterogeneity test, p-value: > 0.999^b

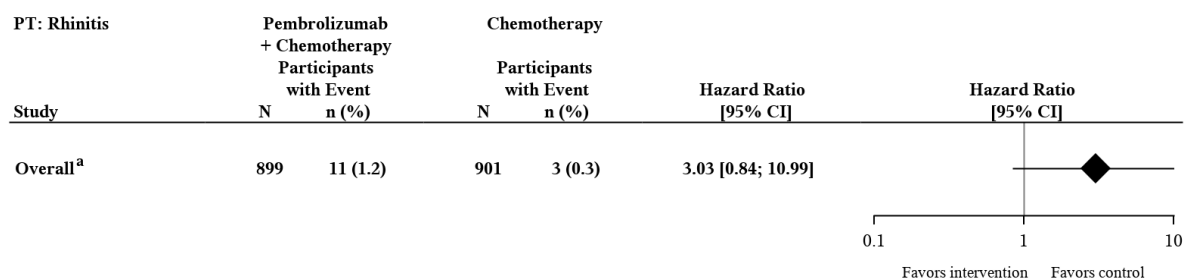
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-236: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Virusinfektion der Atemwege

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.092

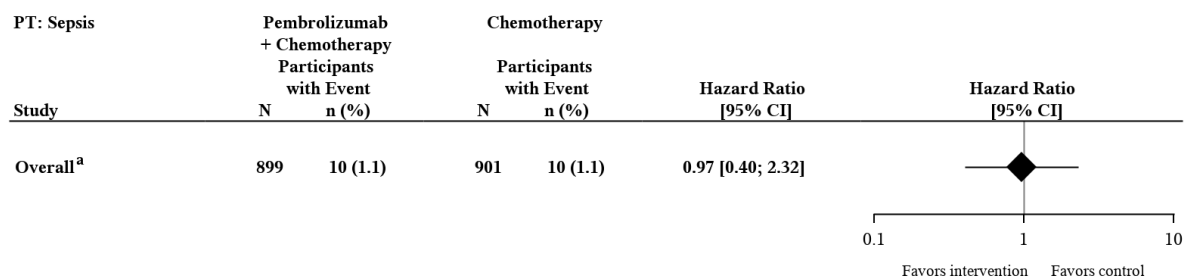
Heterogeneity test, p-value: 0.801^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-237: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Rhinitis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.937

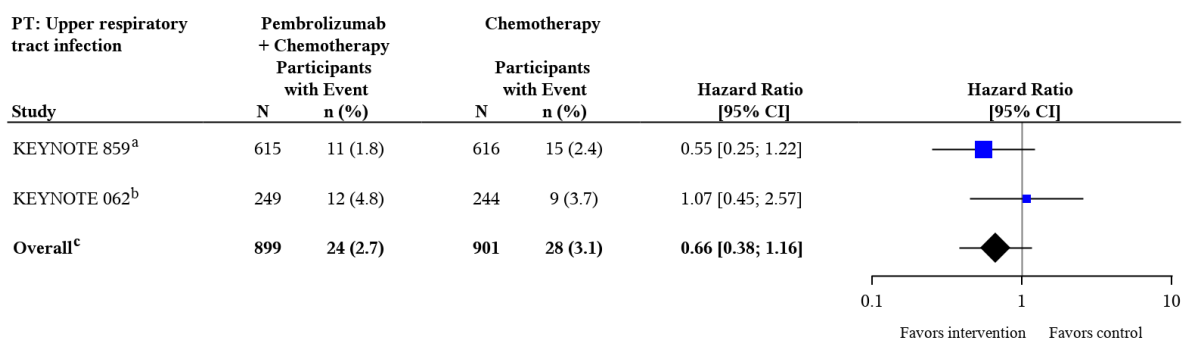
Heterogeneity test, p-value: 0.263^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-238: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sepsis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.149

Heterogeneity test, p-value: 0.268^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

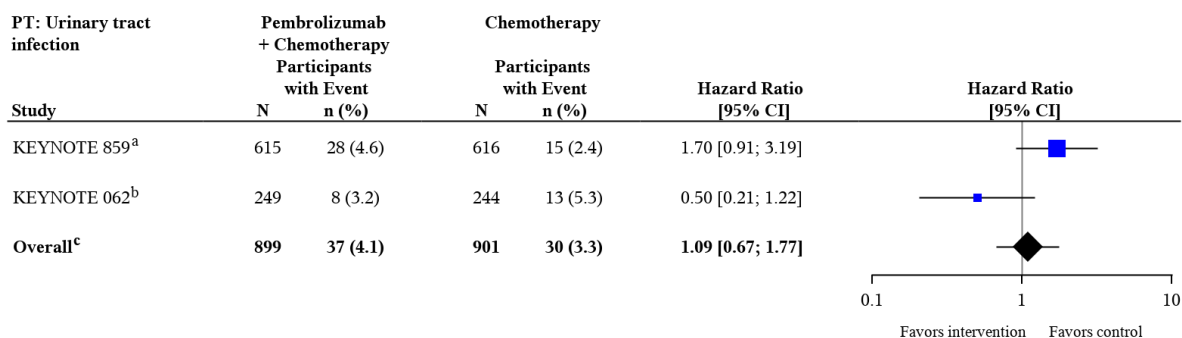
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-239: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Infektion der oberen Atemwege



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.719

Heterogeneity test, p-value: 0.081^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

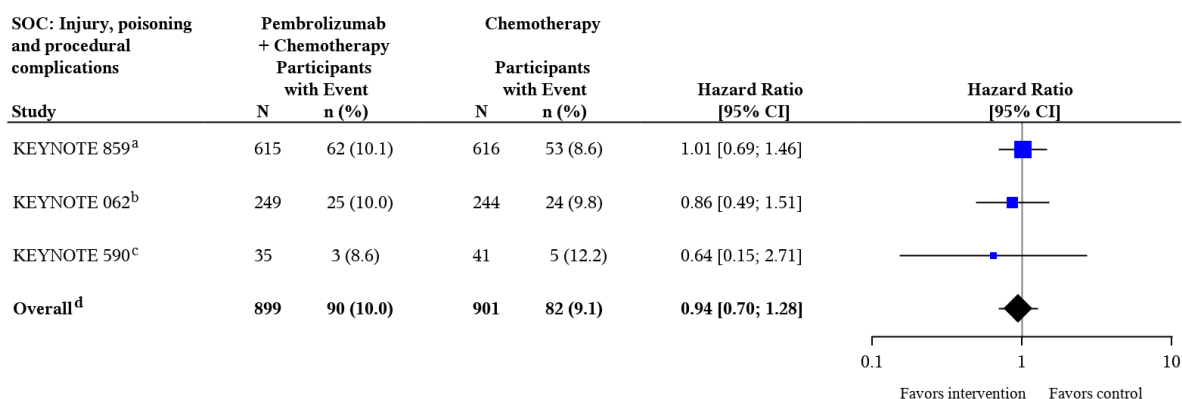
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-240: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Harnwegsinfektion



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.702

Heterogeneity test, p-value: 0.755^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

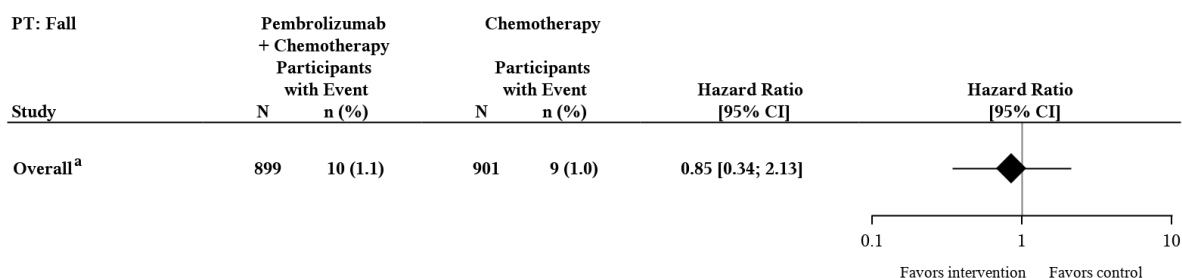
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-241: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.733

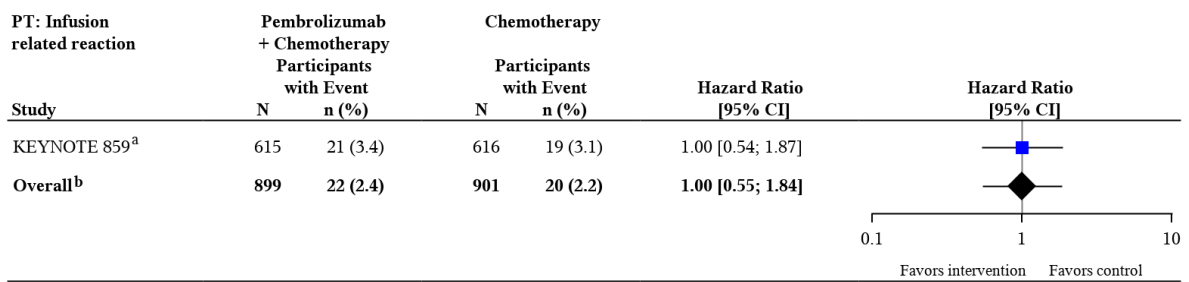
Heterogeneity test, p-value: 0.181^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-242: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sturz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.993

Heterogeneity test, p-value: 0.996^c

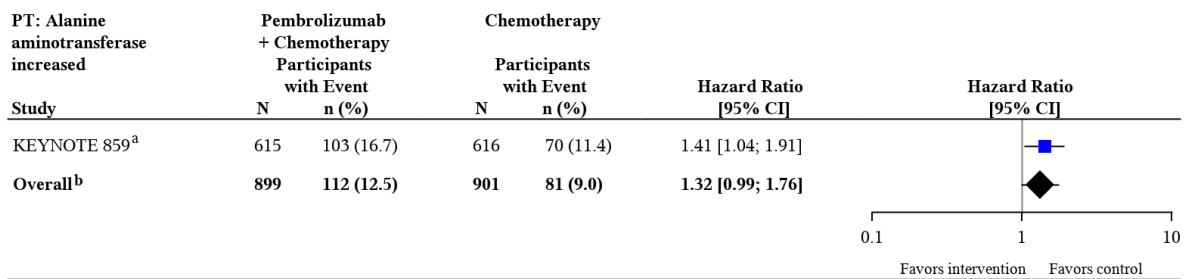
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-243: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Infusionsbedingte Reaktion



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.058

Heterogeneity test, p-value: 0.407^c

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

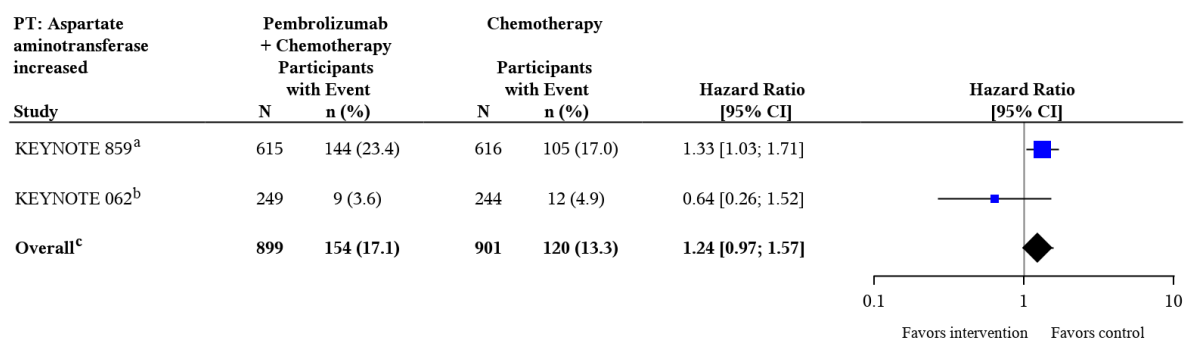
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-244: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Alaninaminotransferase erhöht

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.083

Heterogeneity test, p-value: 0.178^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

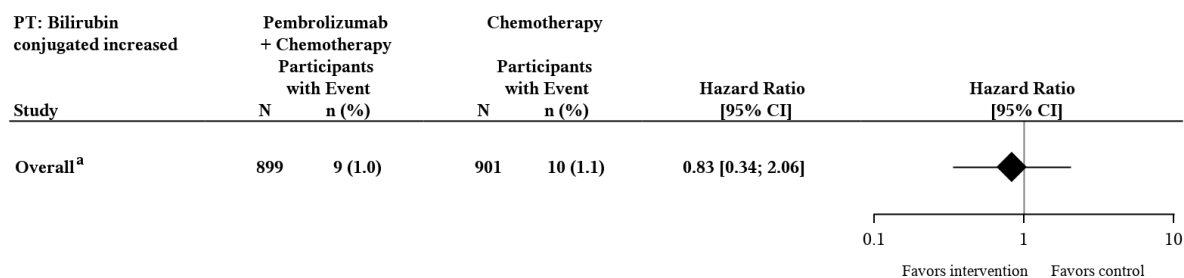
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-245: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aspartataminotransferase erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.691

Heterogeneity test, p-value: 0.501^b

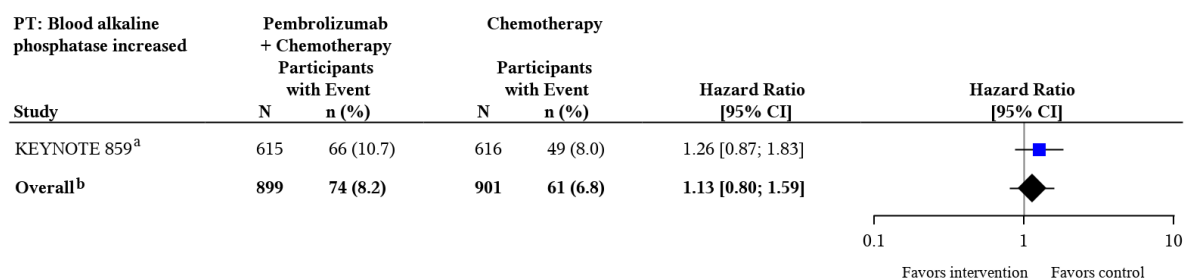
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-246: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bilirubin konjugiert erhöht

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.482

Heterogeneity test, p-value: 0.073^c

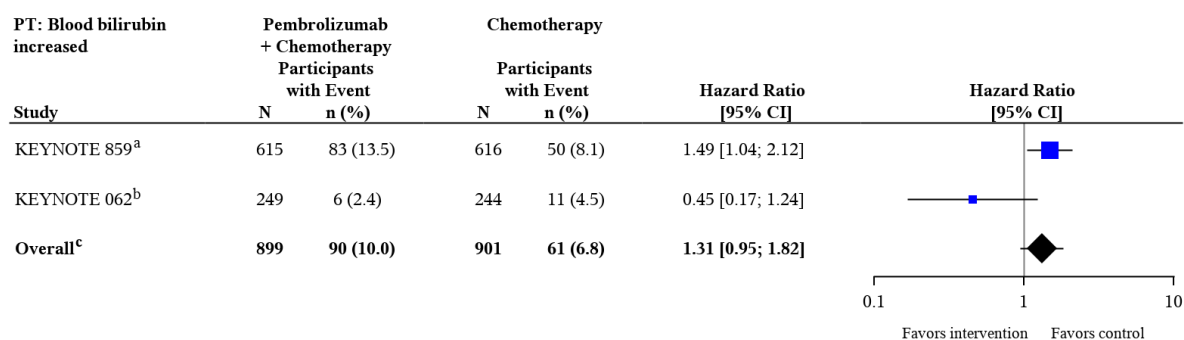
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-247: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.101

Heterogeneity test, p-value: 0.039^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

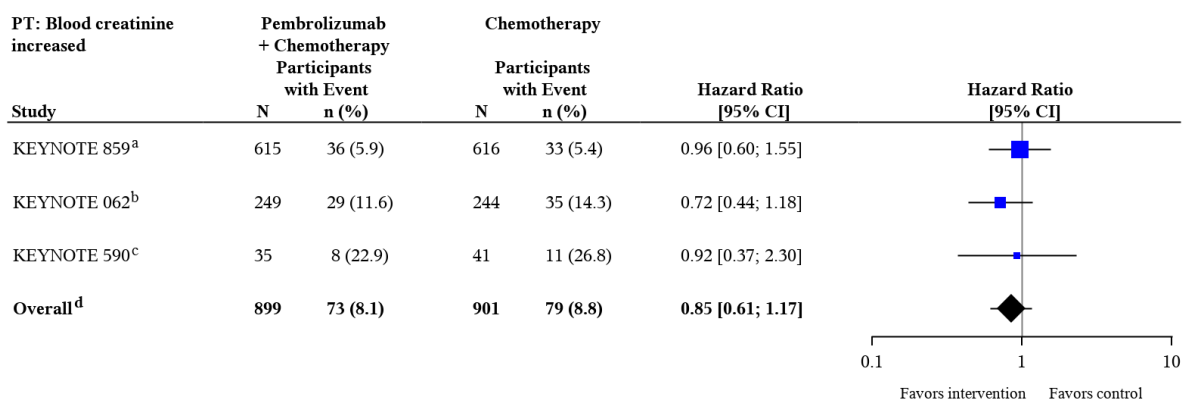
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-248: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Bilirubin im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.307

Heterogeneity test, p-value: 0.640^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

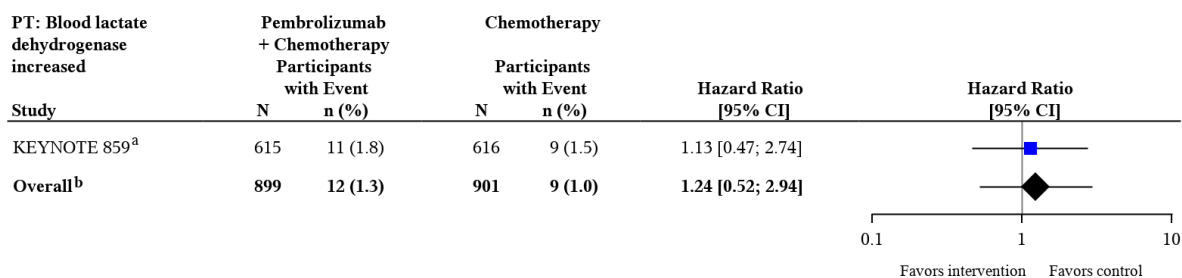
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-249: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Kreatinin im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.633

Heterogeneity test, p-value: 0.571^c

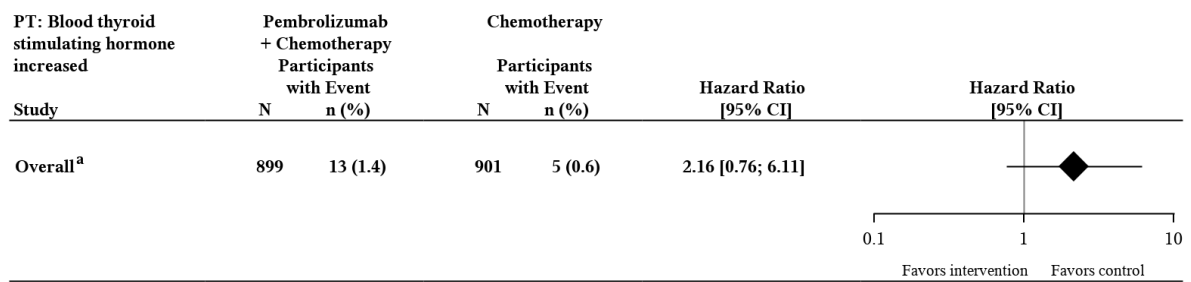
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-250: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.146

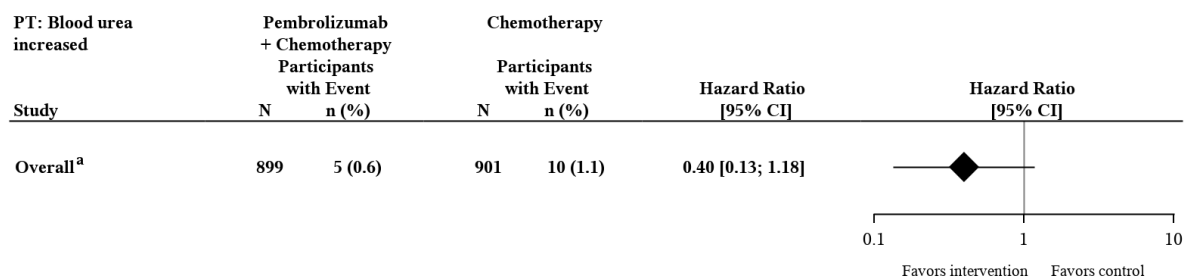
Heterogeneity test, p-value: 0.915^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-251: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Thyreotropin im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.095

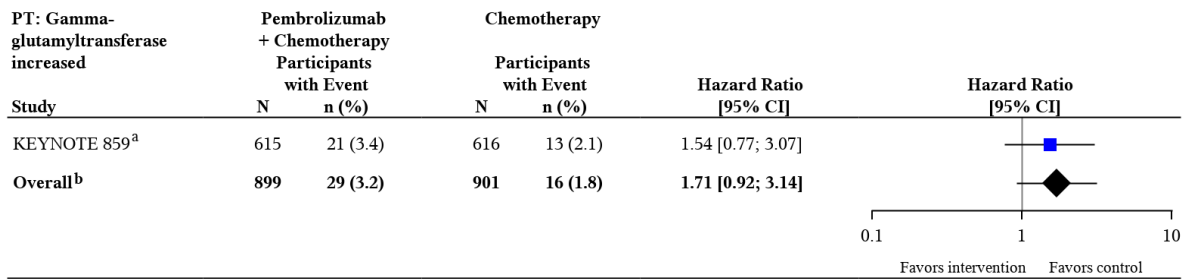
Heterogeneity test, p-value: 0.718^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-252: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Blutharnstoff erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.087

Heterogeneity test, p-value: 0.229^c

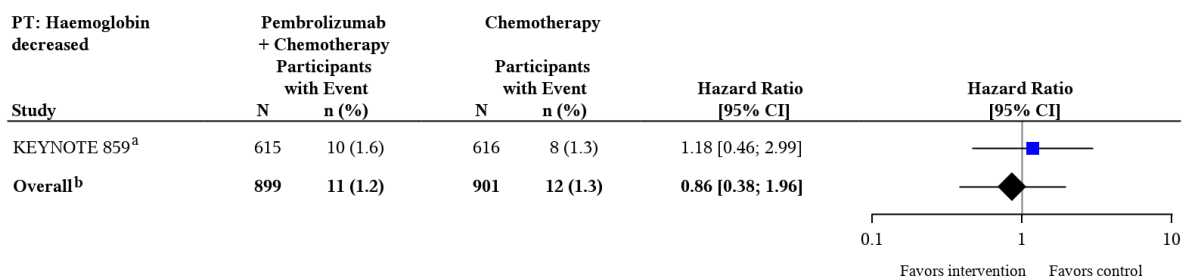
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-253: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.728

Heterogeneity test, p-value: 0.290^c

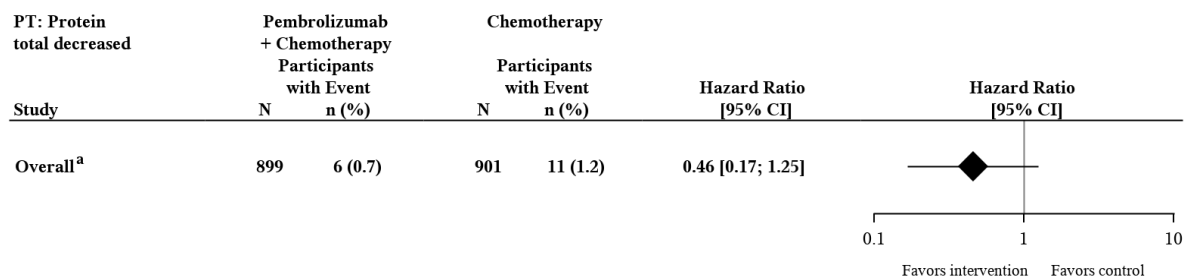
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-254: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hämoglobin erniedrigt



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.127

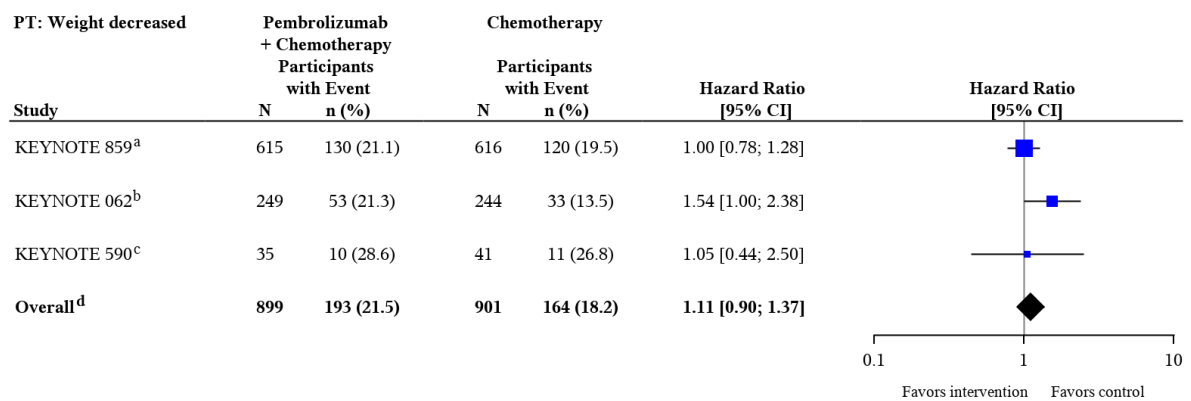
Heterogeneity test, p-value: 0.997^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-257: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gesamtprotein erniedrigt



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.339

Heterogeneity test, p-value: 0.277^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

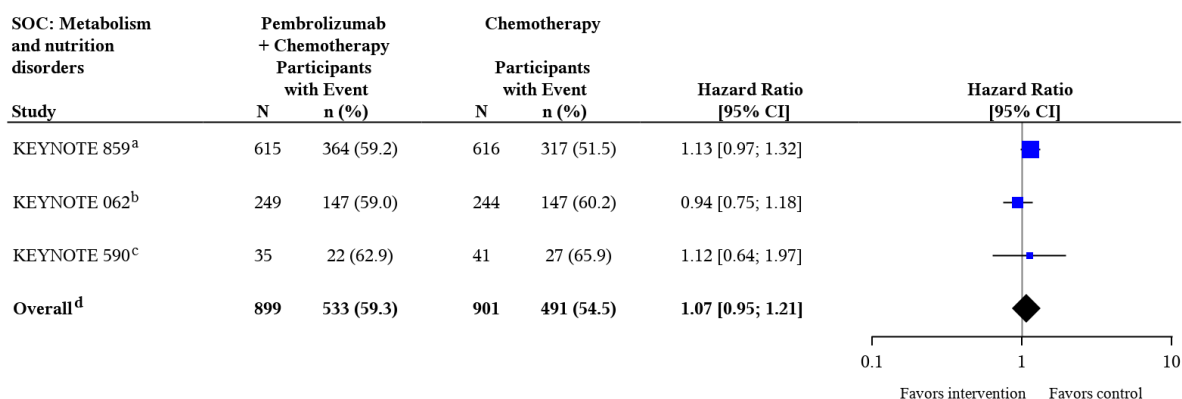
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-258: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gewicht erniedrigt



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.272

Heterogeneity test, p-value: 0.382^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

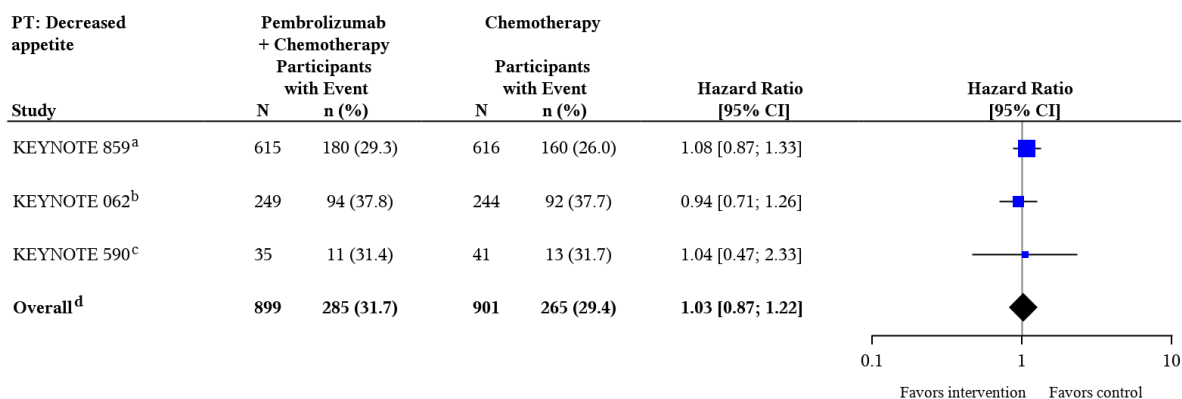
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-261: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.735

Heterogeneity test, p-value: 0.772^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

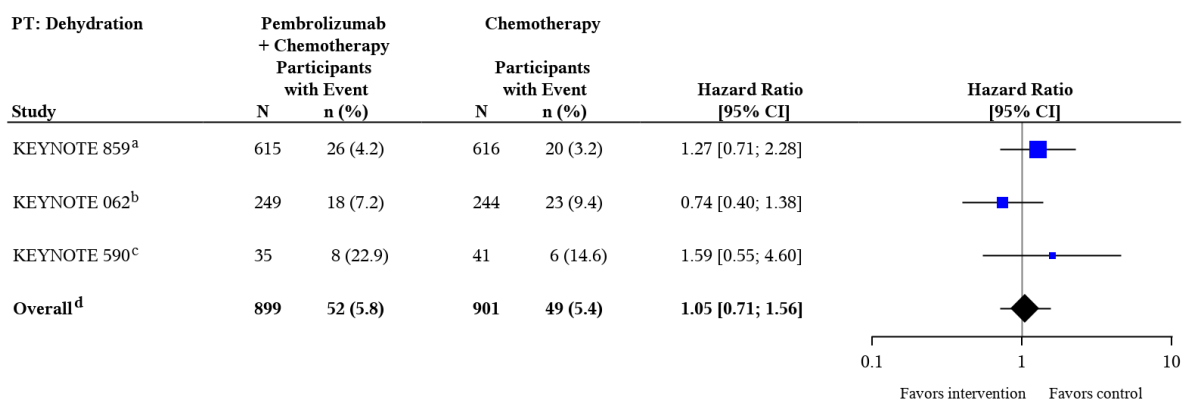
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-262: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Appetit vermindert



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.793

Heterogeneity test, p-value: 0.300^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

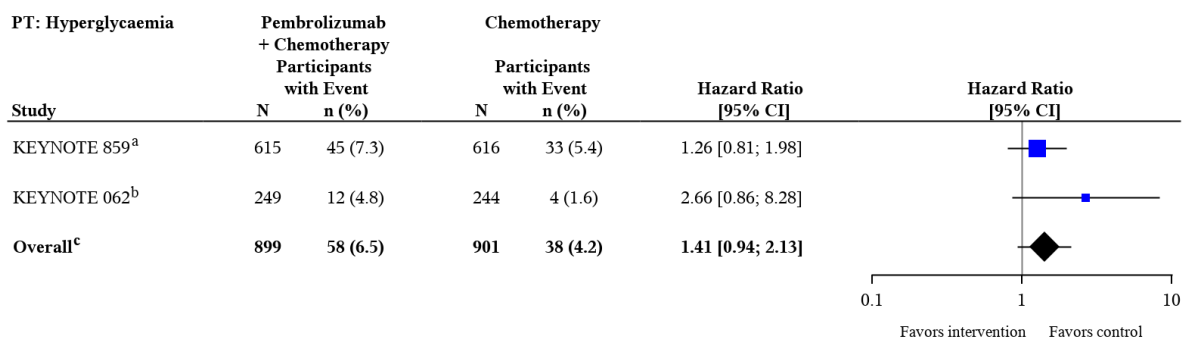
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-263: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dehydratation



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.098

Heterogeneity test, p-value: 0.463^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

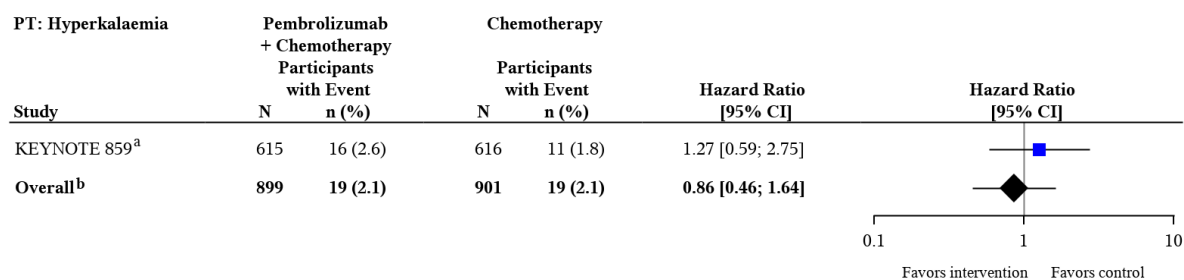
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-264: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperglykämie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.655

Heterogeneity test, p-value: 0.132^c

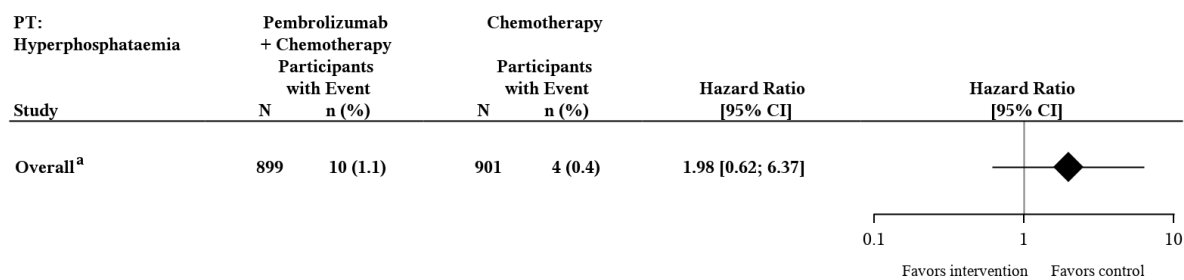
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-265: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperkaliämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.252

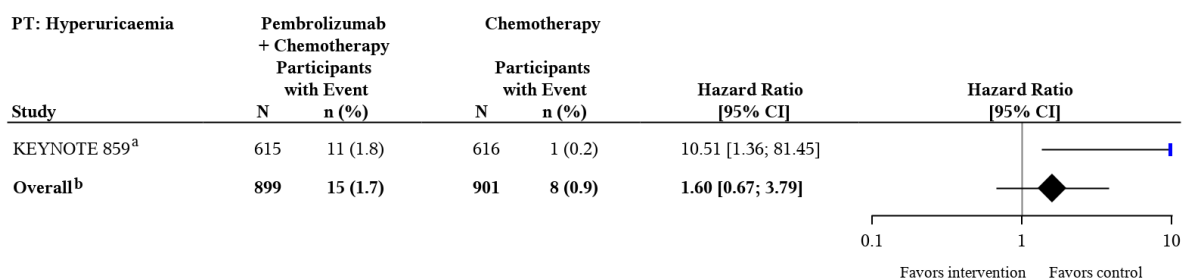
Heterogeneity test, p-value: 0.709^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-266: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperphosphatämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.287

Heterogeneity test, p-value: 0.011^c

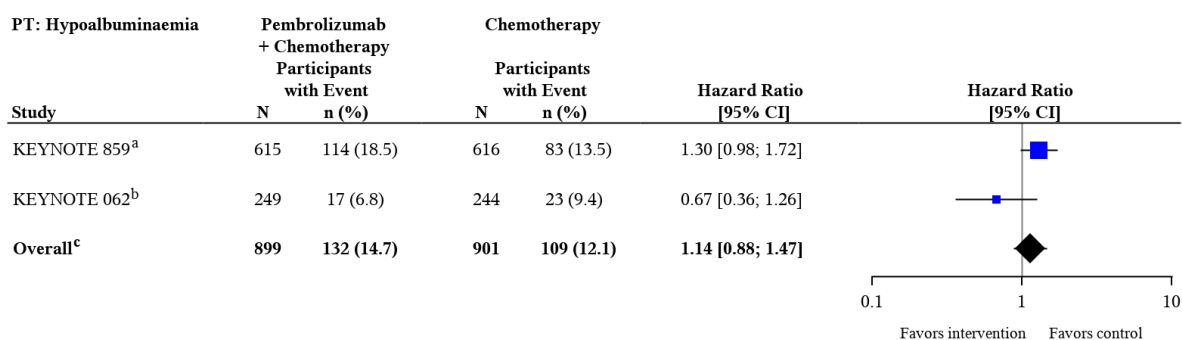
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-267: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyperurikämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.313

Heterogeneity test, p-value: 0.086^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

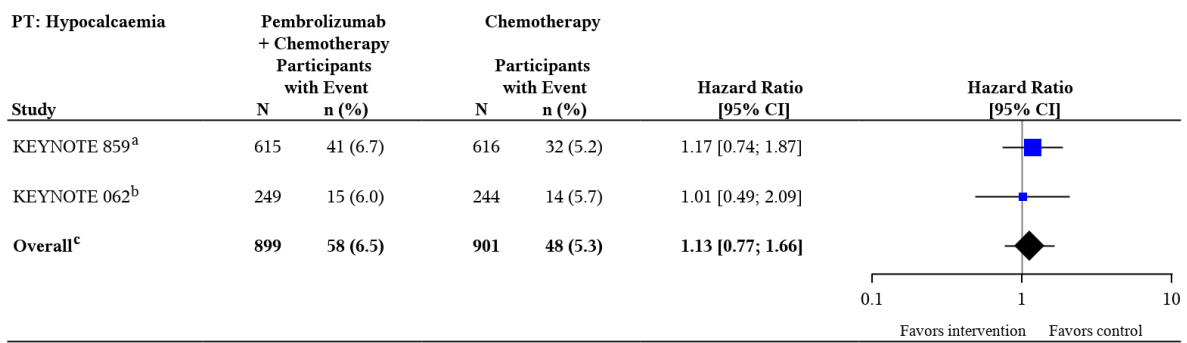
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-268: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypalbuminämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.538

Heterogeneity test, p-value: 0.892^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

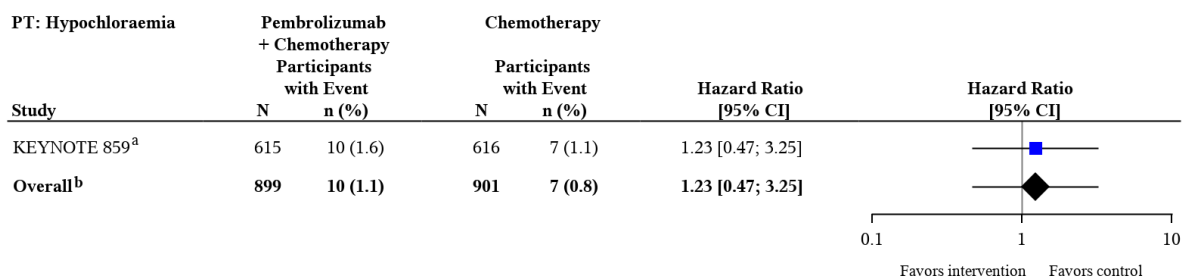
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-269: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypokalzämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.676

Heterogeneity test, p-value: > 0.999^c

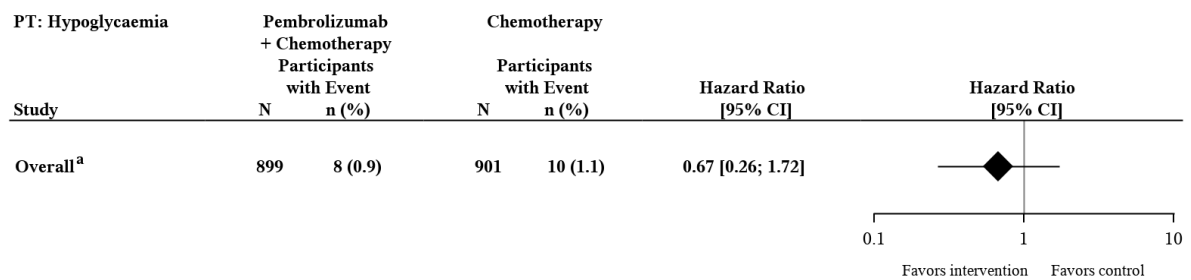
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-270: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypochlorämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.410

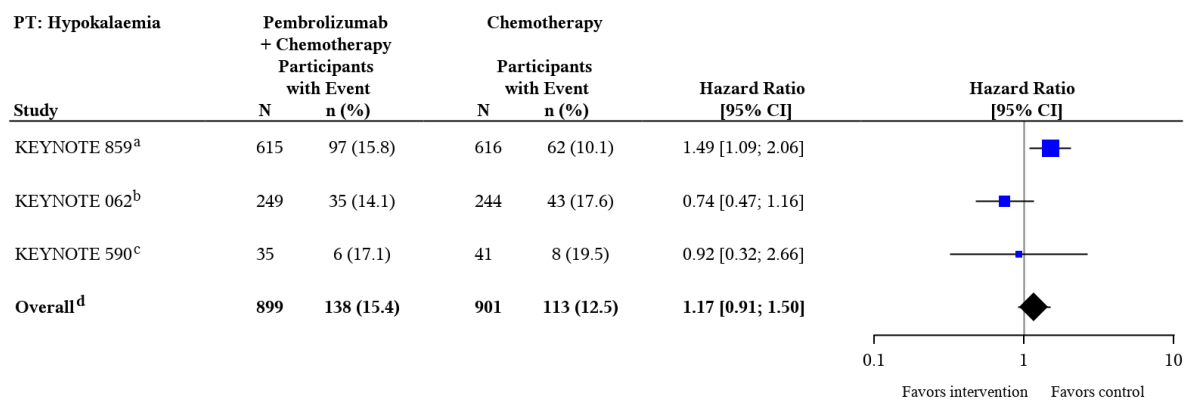
Heterogeneity test, p-value: 0.077^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-271: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypoglykämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.230

Heterogeneity test, p-value: 0.031^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

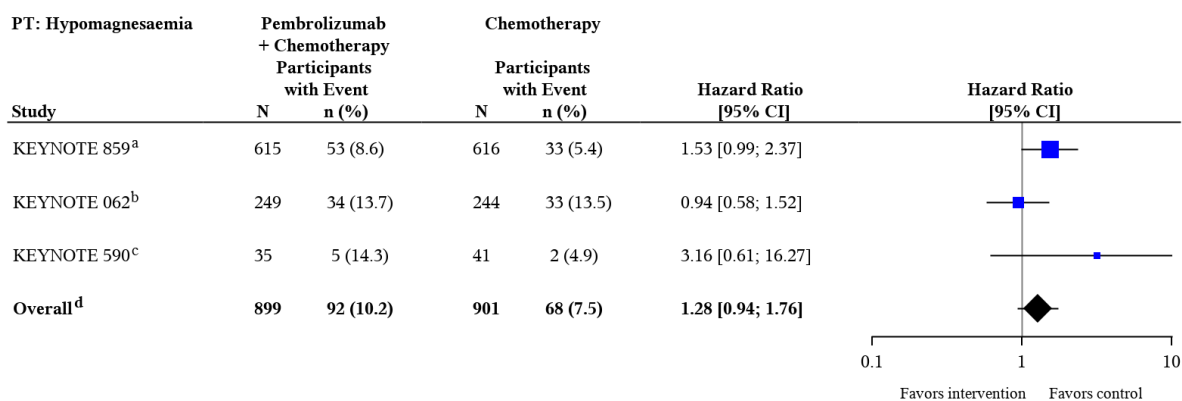
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-272: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypokaliämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.120

Heterogeneity test, p-value: 0.193^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

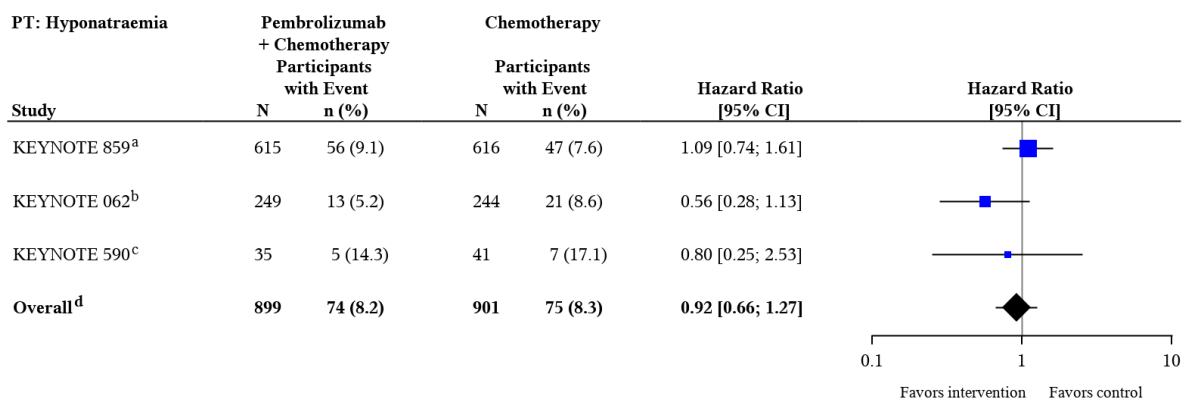
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-273: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypomagnesiämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.601

Heterogeneity test, p-value: 0.196^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

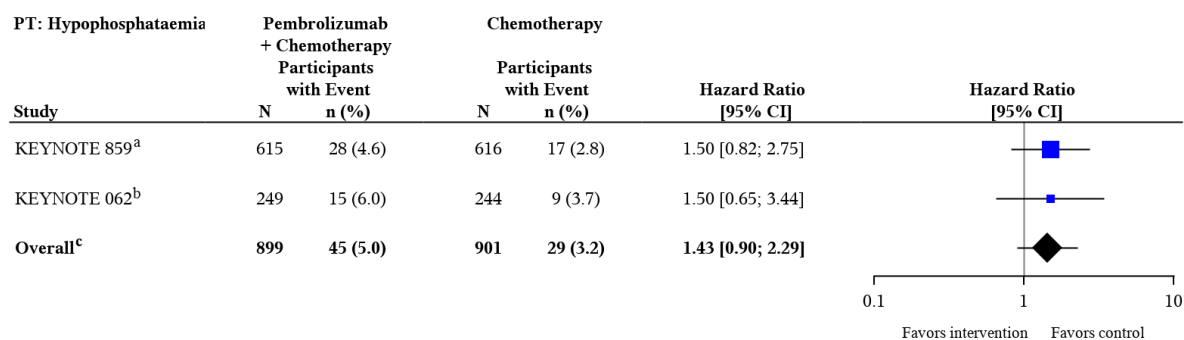
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-274: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hyponatriämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.132

Heterogeneity test, p-value: 0.737^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

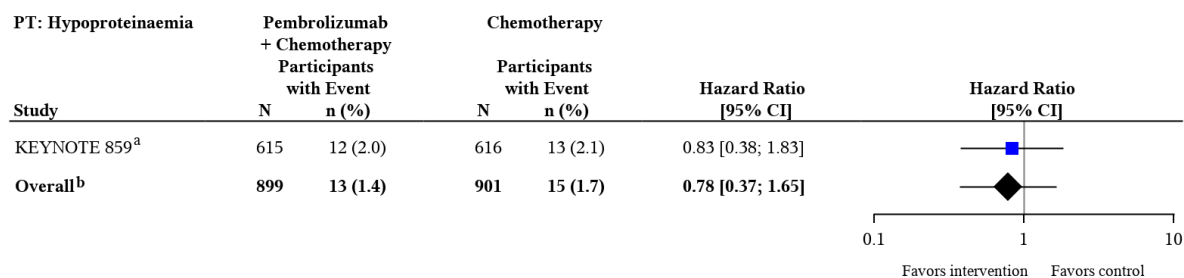
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-275: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypophosphatämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.521

Heterogeneity test, p-value: 0.871^c

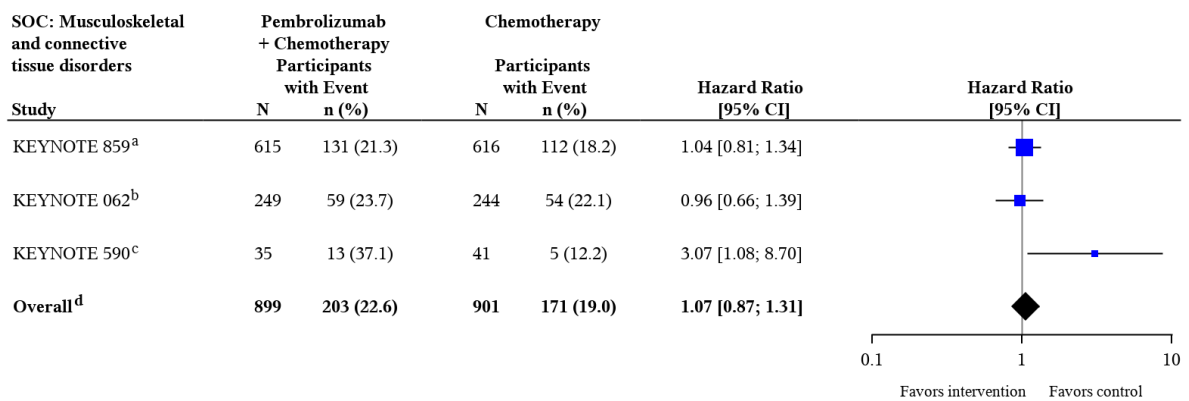
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-276: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypoproteinämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.542

Heterogeneity test, p-value: 0.059^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

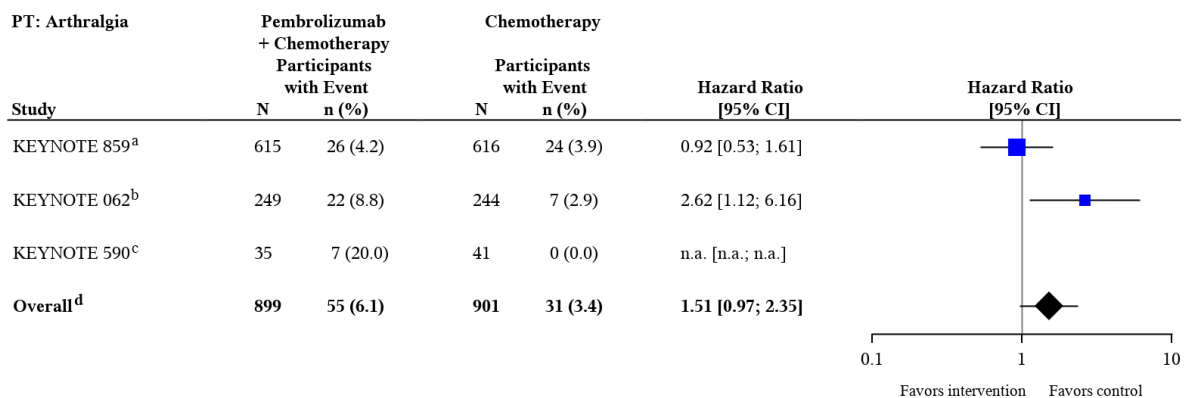
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-277: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.067

Heterogeneity test, p-value: 0.002^e

n.a.: not applicable.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

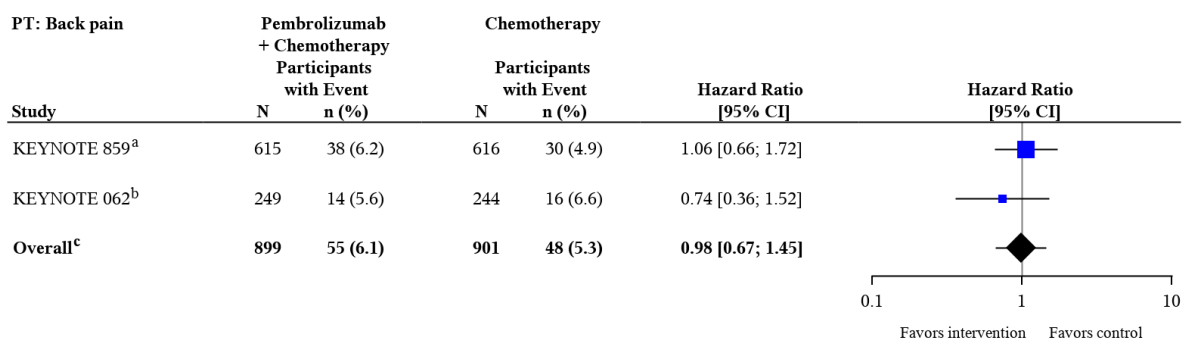
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-278: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Arthralgie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.934

Heterogeneity test, p-value: 0.544^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

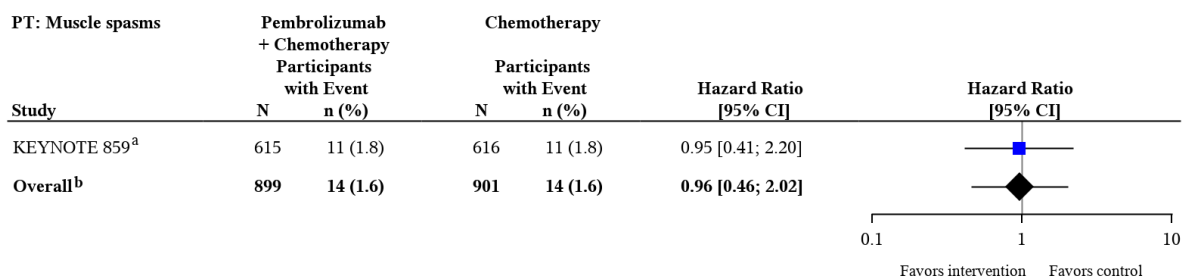
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-279: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Rückenschmerzen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.921

Heterogeneity test, p-value: 0.393^c

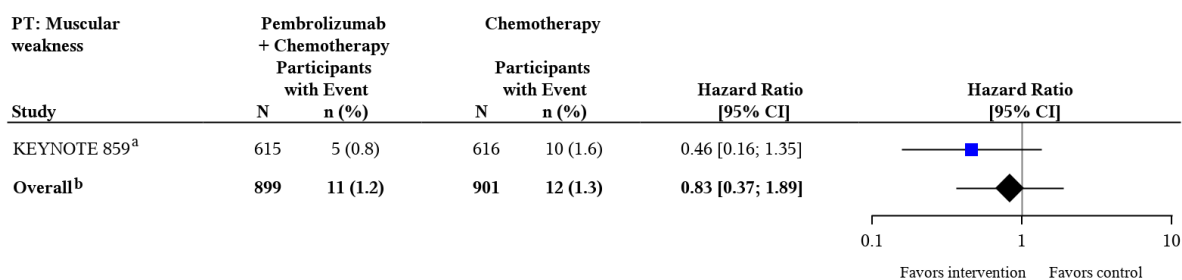
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-280: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Muskelspasmen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.659

Heterogeneity test, p-value: 0.036^c

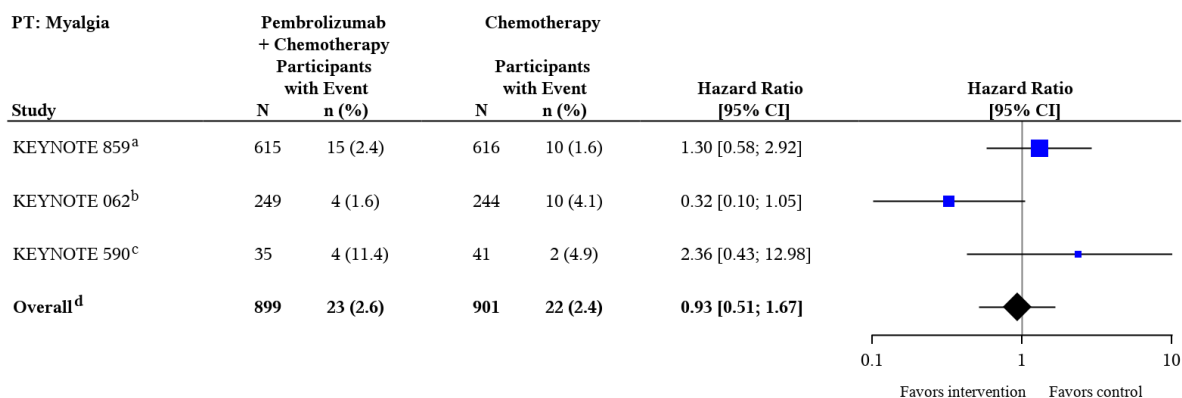
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-281: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Muskelschwäche



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.804

Heterogeneity test, p-value: 0.072^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

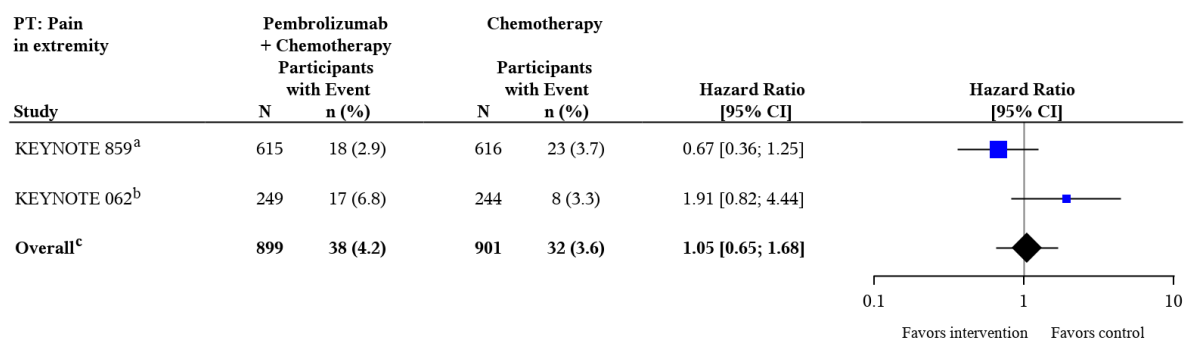
c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-282: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Myalgie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.848

Heterogeneity test, p-value: 0.083^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

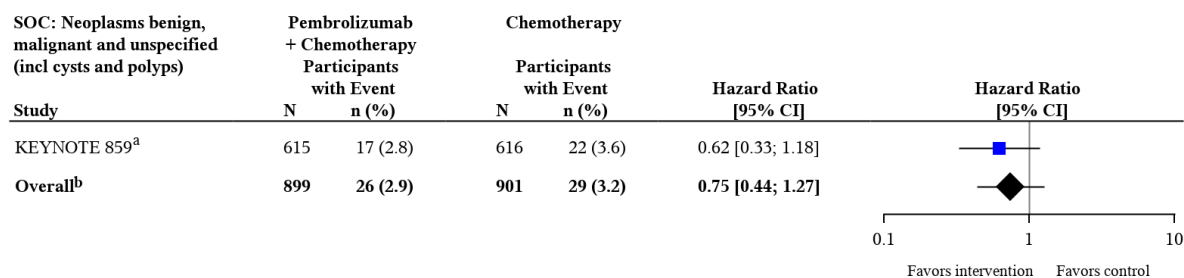
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-283: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schmerz in einer Extremität



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.281

Heterogeneity test, p-value: 0.312^c

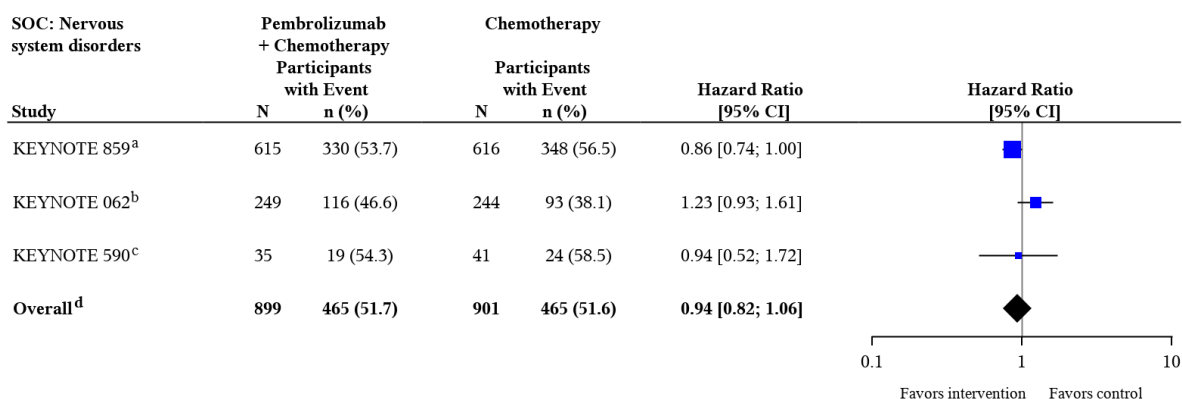
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-284: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.316

Heterogeneity test, p-value: 0.075^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

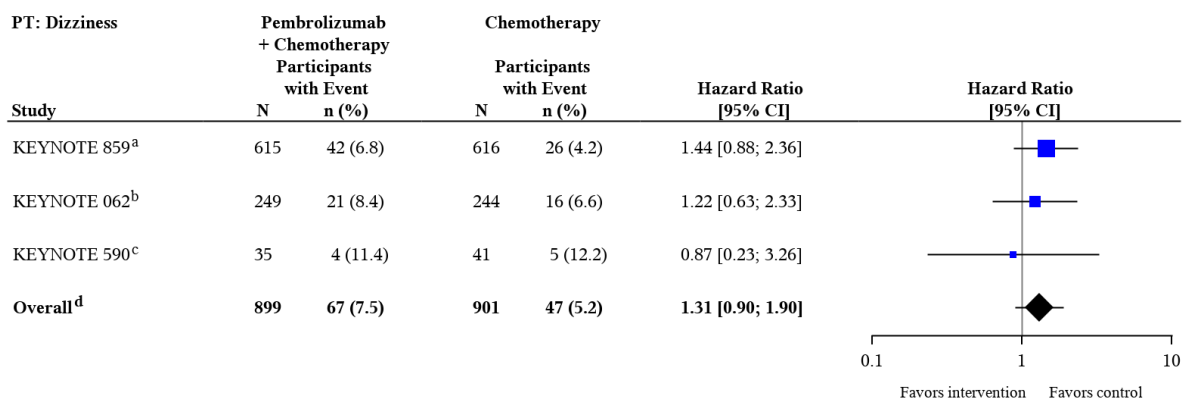
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-285: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Nervensystems



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.159

Heterogeneity test, p-value: 0.675^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

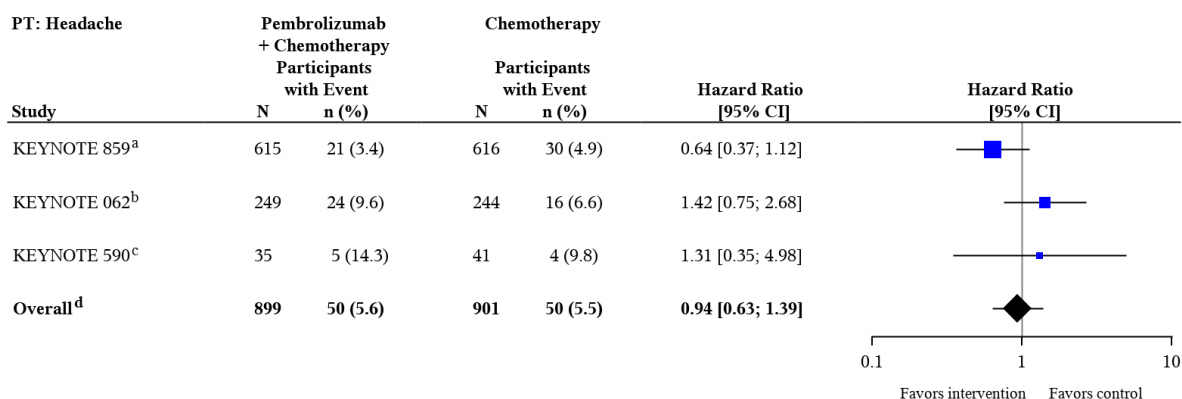
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-286: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schwindelgefühl



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.750

Heterogeneity test, p-value: 0.157^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

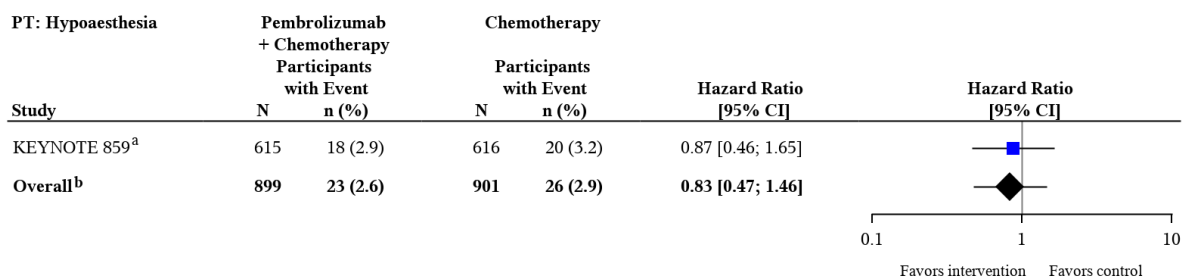
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-289: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Kopfschmerzen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.522

Heterogeneity test, p-value: 0.988^c

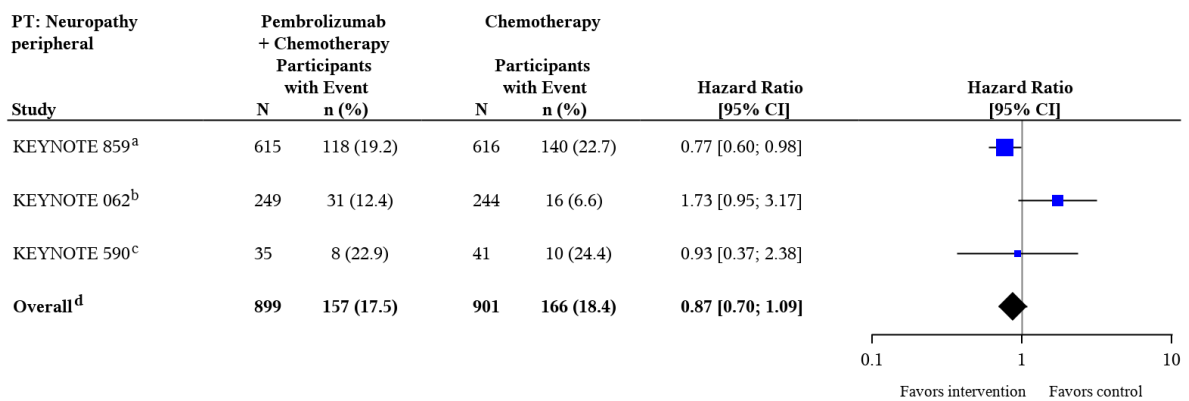
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-290: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypoästhesie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.222

Heterogeneity test, p-value: 0.029^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

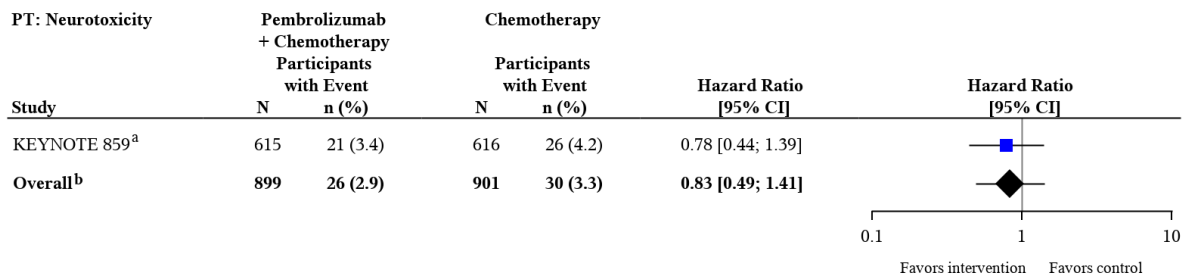
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-291: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Periphere Neuropathie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.500

Heterogeneity test, p-value: 0.820^c

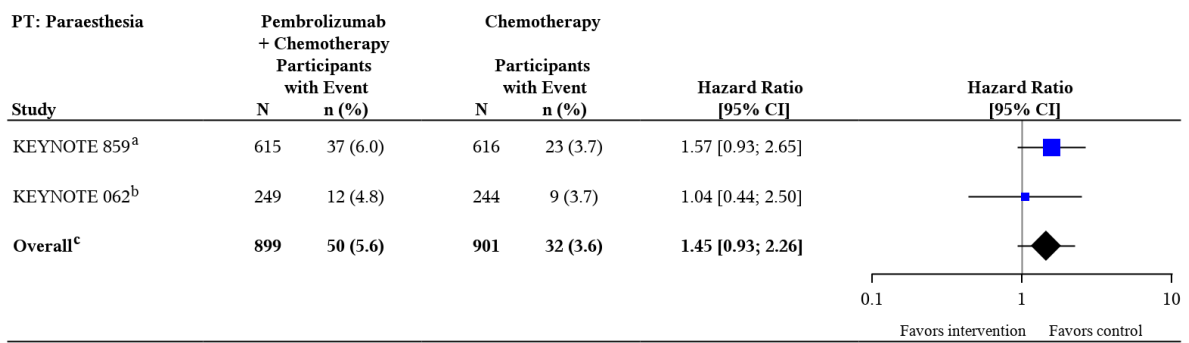
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-292: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Neurotoxizität



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.102

Heterogeneity test, p-value: 0.492^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

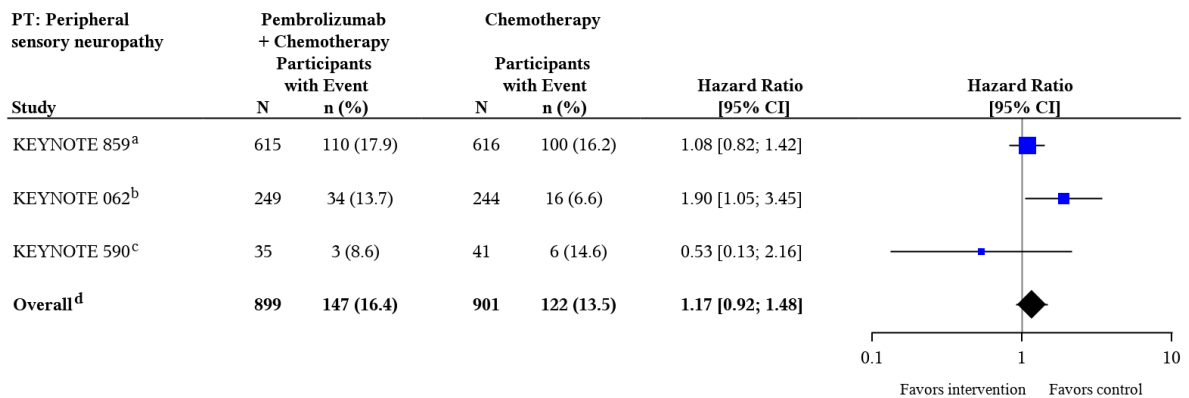
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-293: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Parästhesie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.212

Heterogeneity test, p-value: 0.096^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

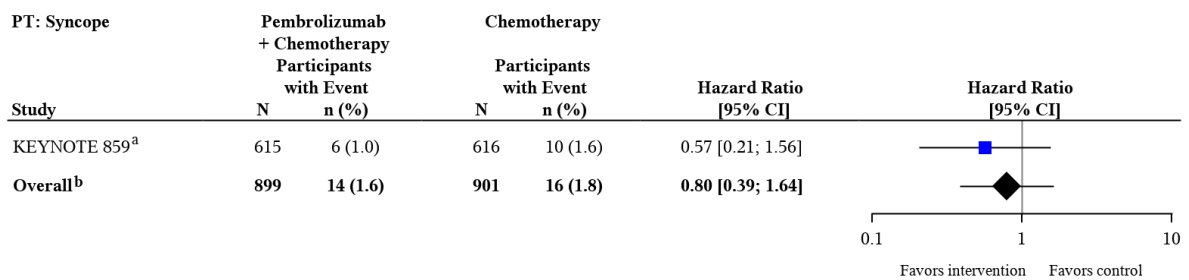
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-294: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Periphere sensorische Neuropathie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.535

Heterogeneity test, p-value: 0.279^c

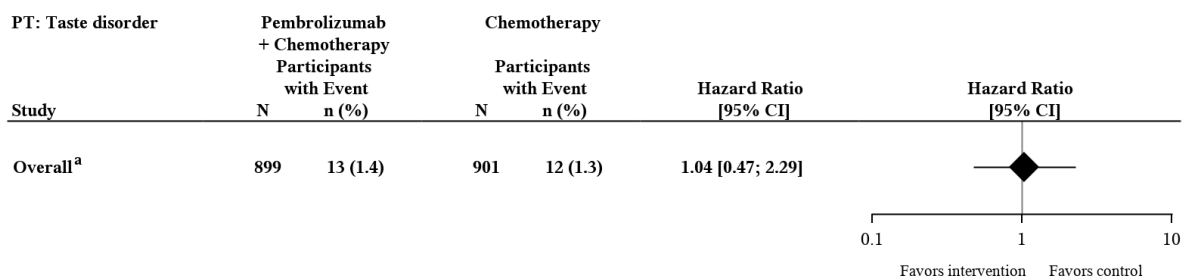
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-295: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Synkope



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.920

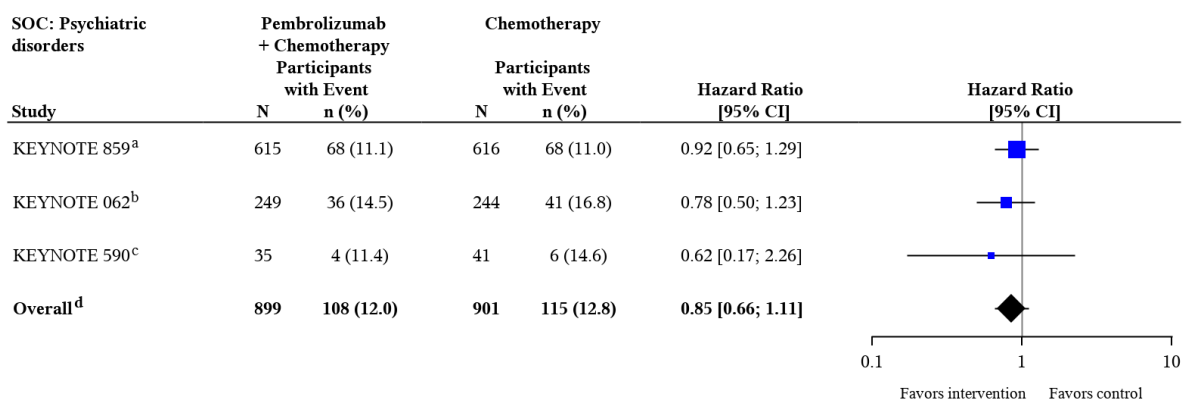
Heterogeneity test, p-value: 0.104^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-296: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Geschmacksstörung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.240

Heterogeneity test, p-value: 0.787^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

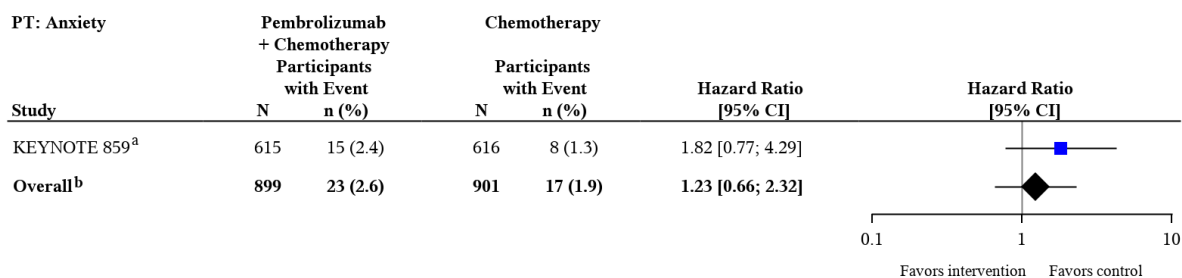
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-297: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Psychiatrische Erkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.512

Heterogeneity test, p-value: 0.478^c

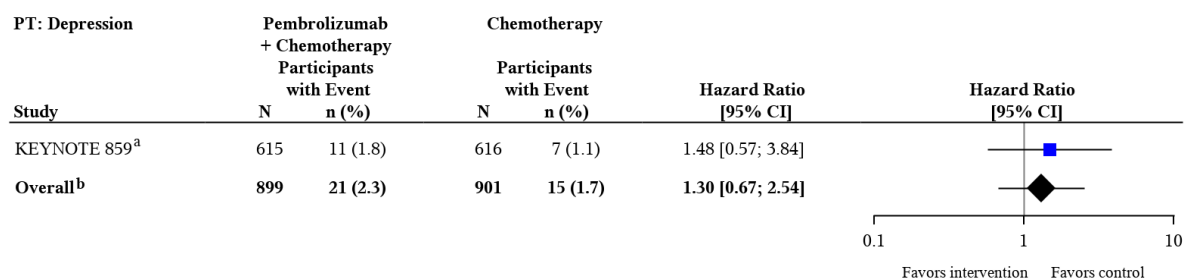
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-298: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Angst



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.435

Heterogeneity test, p-value: 0.770^c

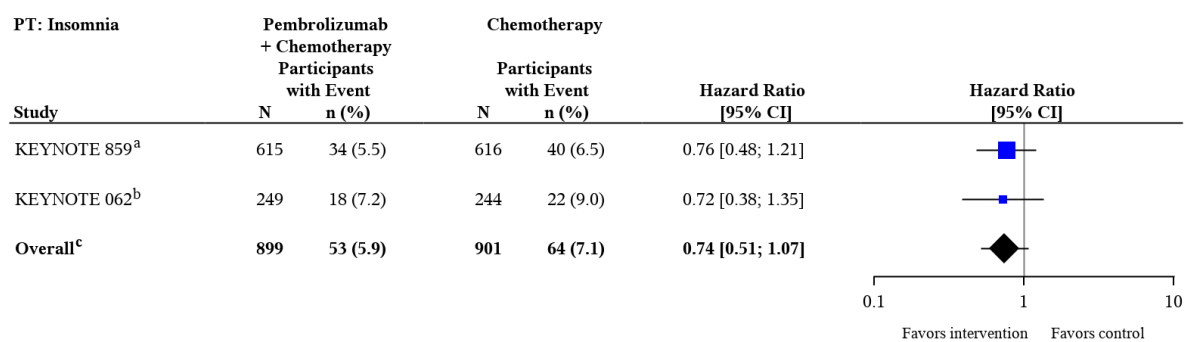
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-299: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Depression



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.109

Heterogeneity test, p-value: 0.940^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

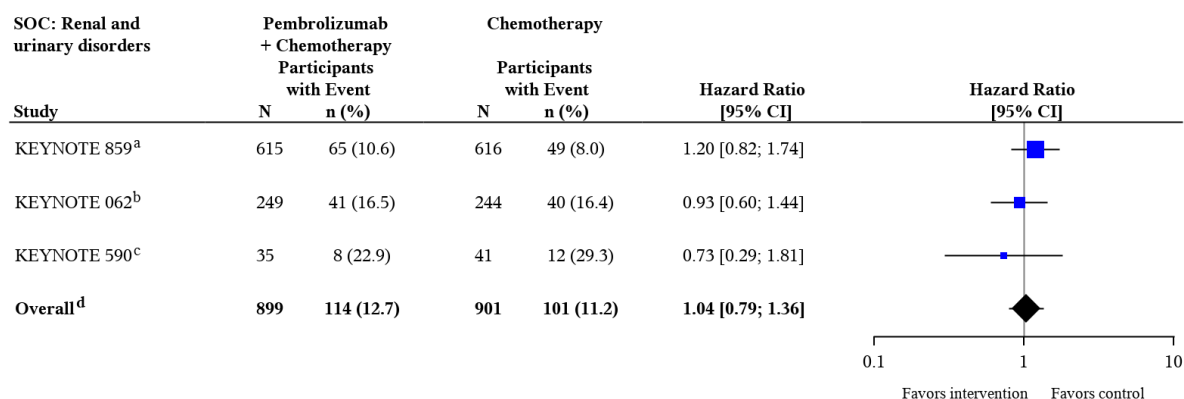
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-300: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schlaflosigkeit



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.782

Heterogeneity test, p-value: 0.455^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

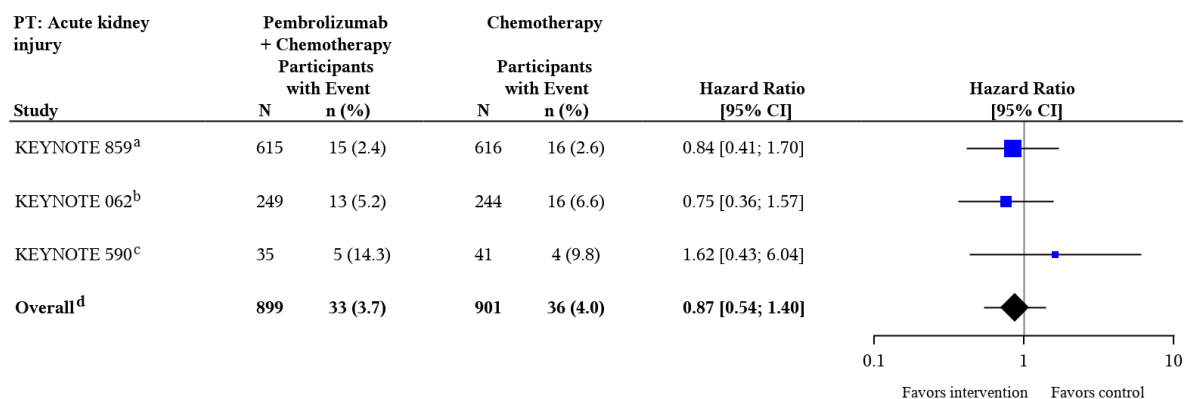
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-301: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.574

Heterogeneity test, p-value: 0.627^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

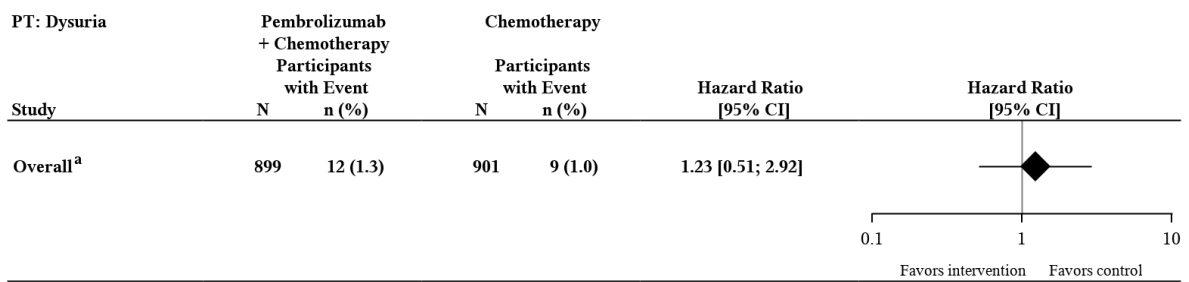
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-302: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Akute Nierenschädigung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.645

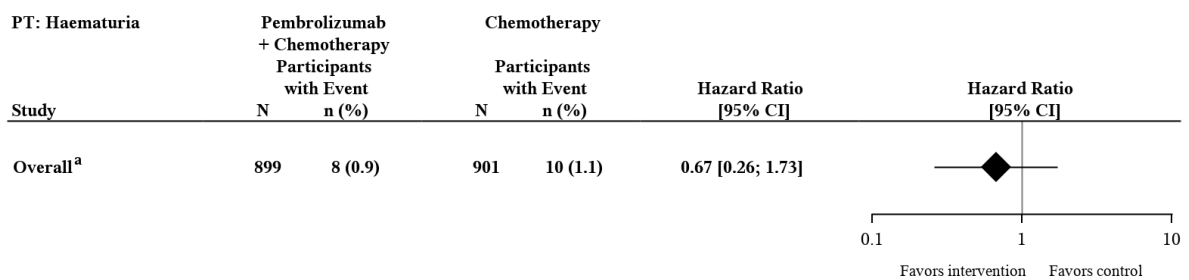
Heterogeneity test, p-value: 0.771^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-303: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysurie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.408

Heterogeneity test, p-value: 0.022^b

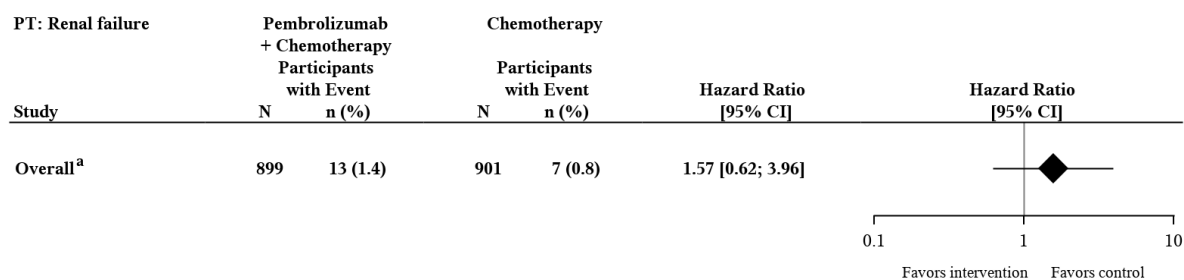
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-304: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hämaturie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.340

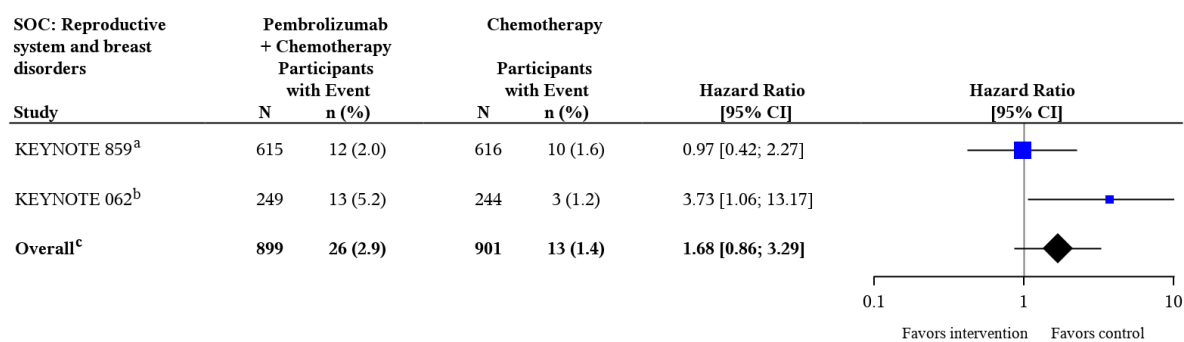
Heterogeneity test, p-value: 0.887^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-305: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Nierenversagen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.129

Heterogeneity test, p-value: 0.138^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

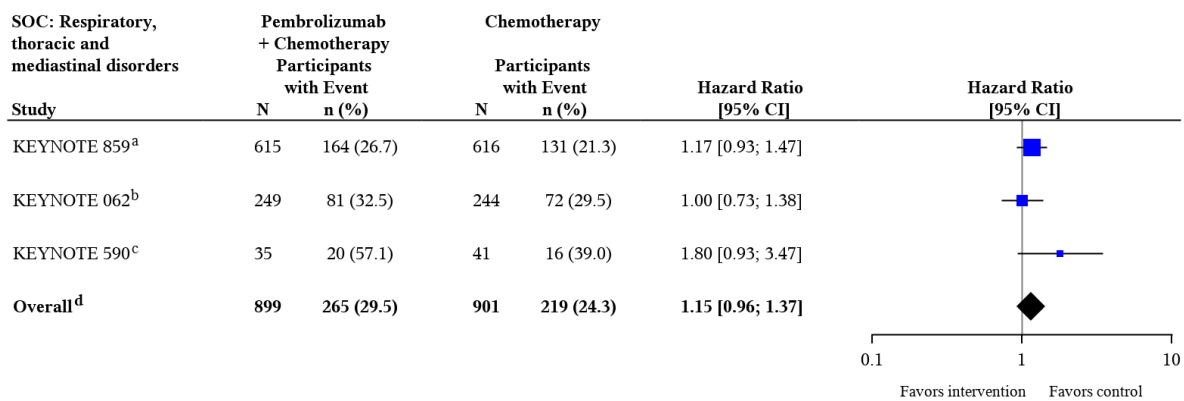
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-306: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.135

Heterogeneity test, p-value: 0.411^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

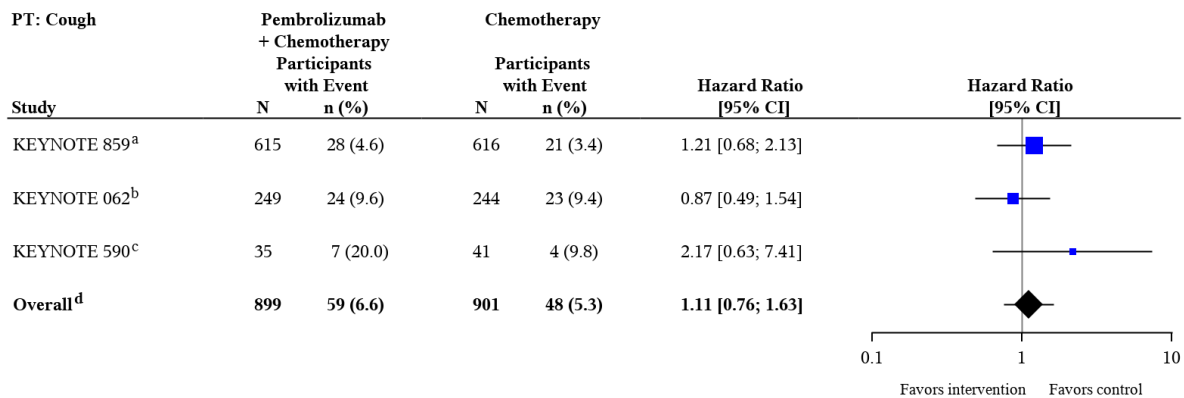
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-307: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.600

Heterogeneity test, p-value: 0.508^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

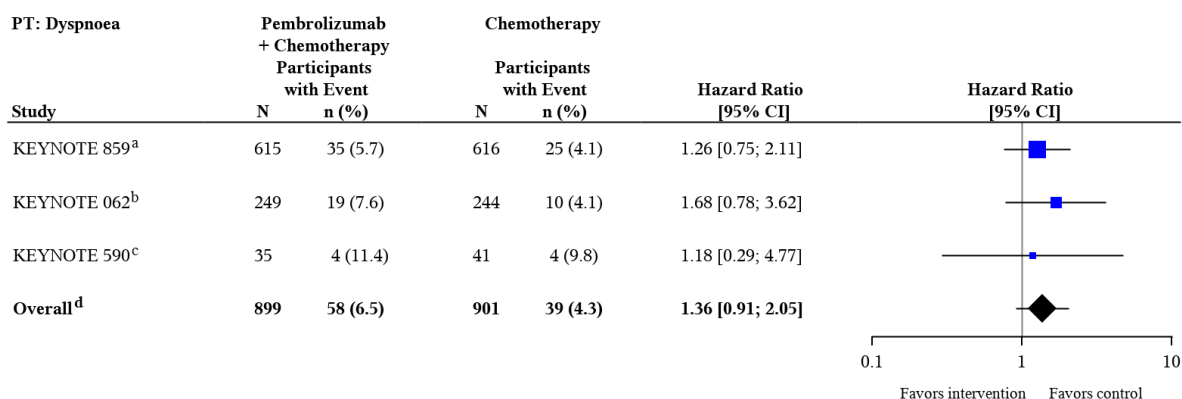
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-308: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Husten



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.136

Heterogeneity test, p-value: 0.814^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

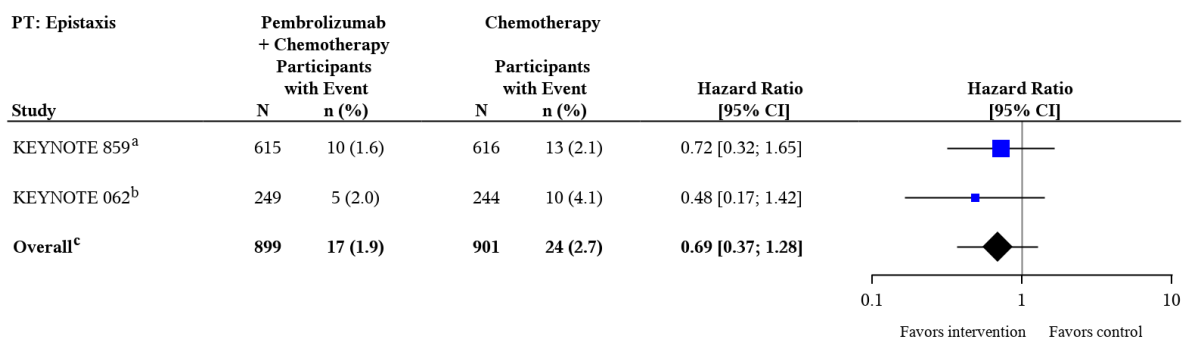
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-309: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dyspnö



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.239

Heterogeneity test, p-value: 0.420^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

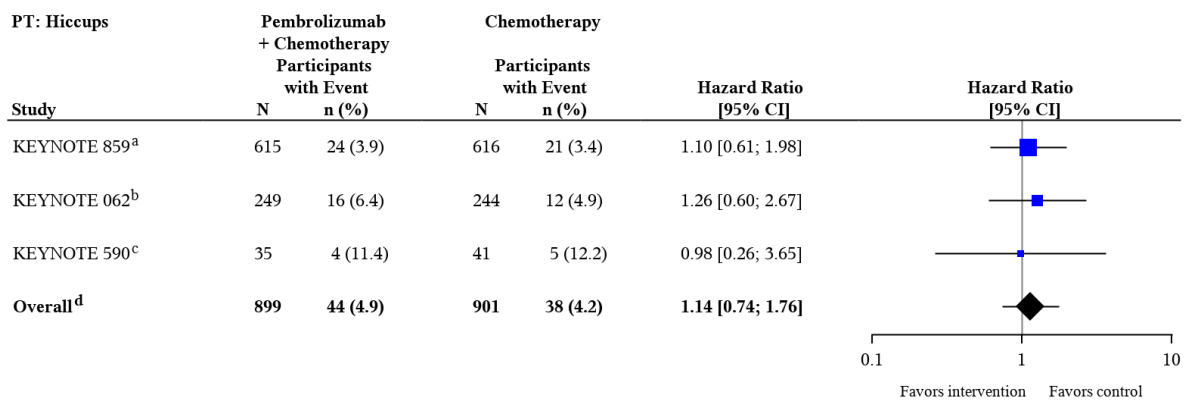
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-310: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Epistaxis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.560

Heterogeneity test, p-value: 0.909^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

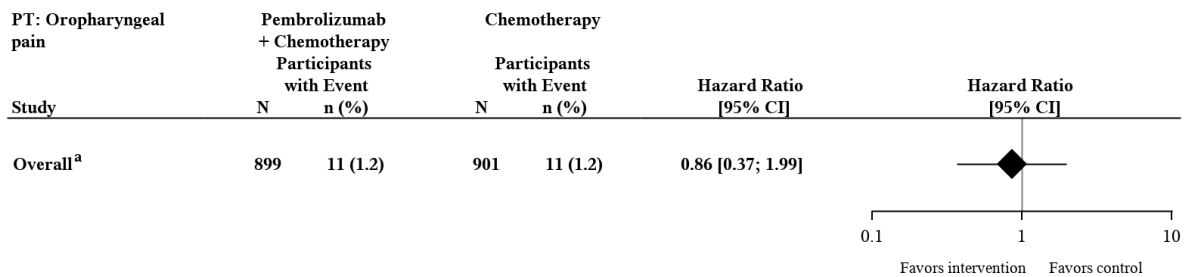
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-311: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schluckauf



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.718

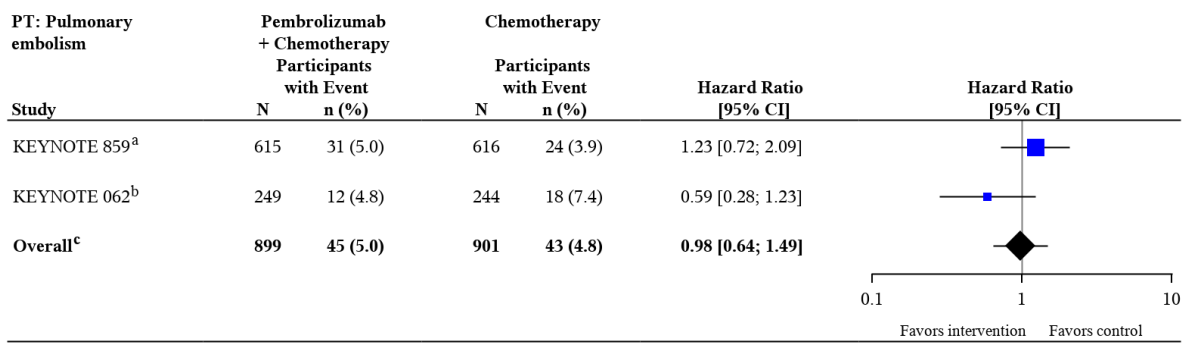
Heterogeneity test, p-value: 0.269^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-312: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Schmerzen im Oropharynx



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.918

Heterogeneity test, p-value: 0.209^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

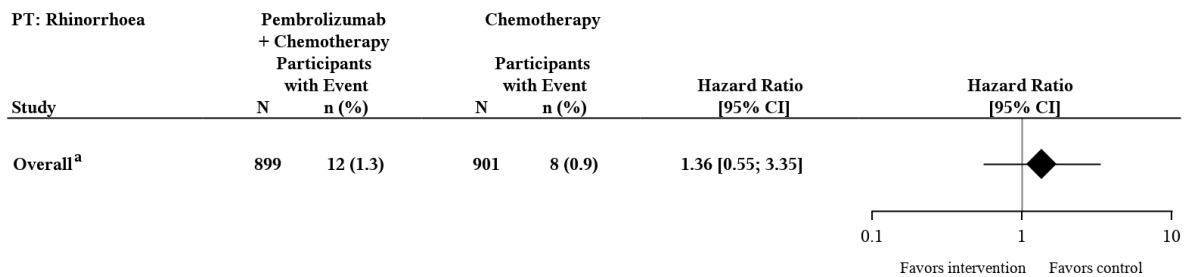
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-315: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Lungenembolie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.505

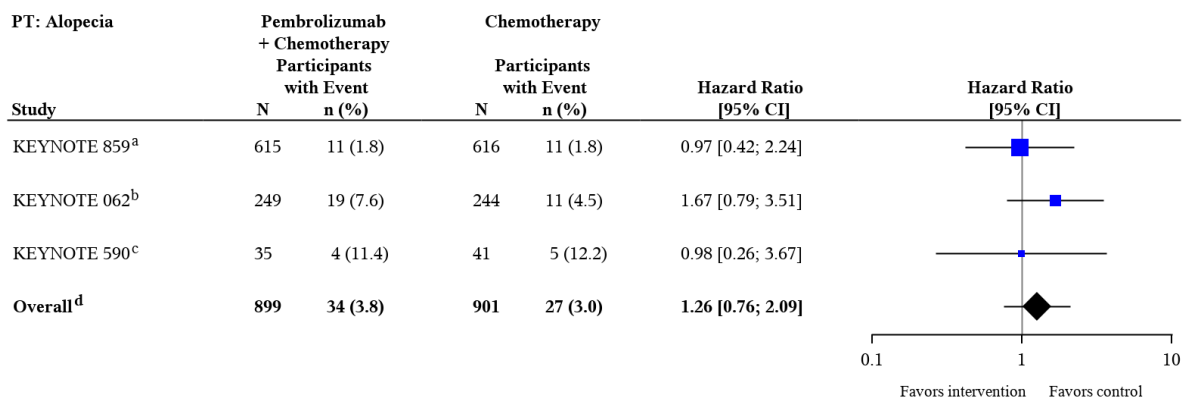
Heterogeneity test, p-value: 0.474^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-316: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Rhinorrhö



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.367

Heterogeneity test, p-value: 0.586^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

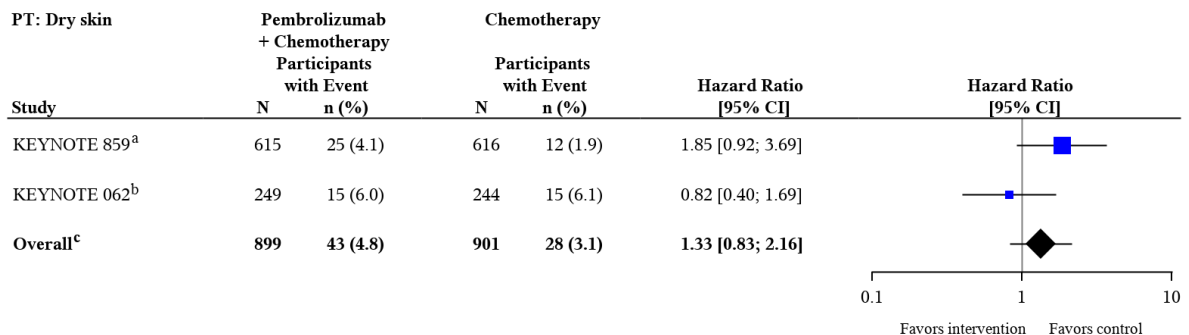
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-317: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Alopezie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.238

Heterogeneity test, p-value: 0.201^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

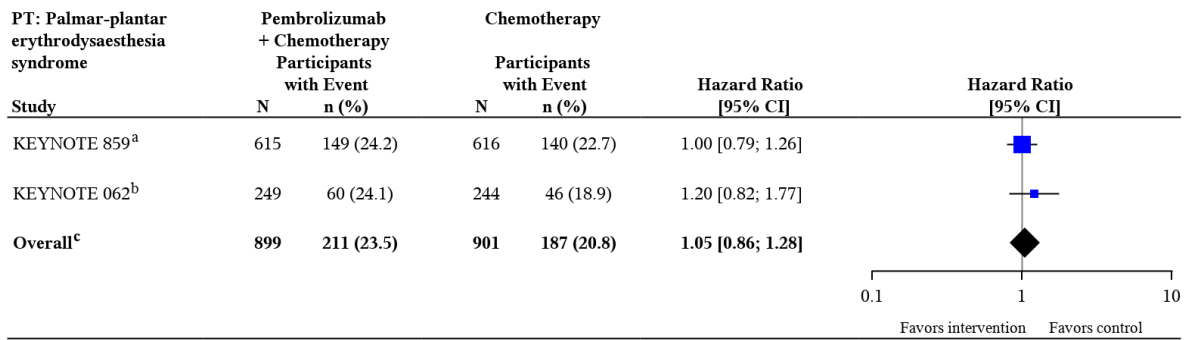
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-318: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Trockene Haut



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.618

Heterogeneity test, p-value: 0.670^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

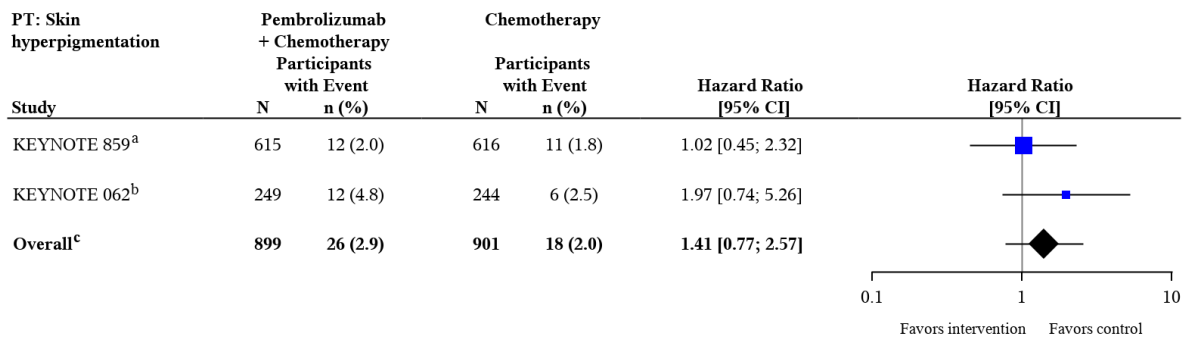
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-319: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.267

Heterogeneity test, p-value: 0.579^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

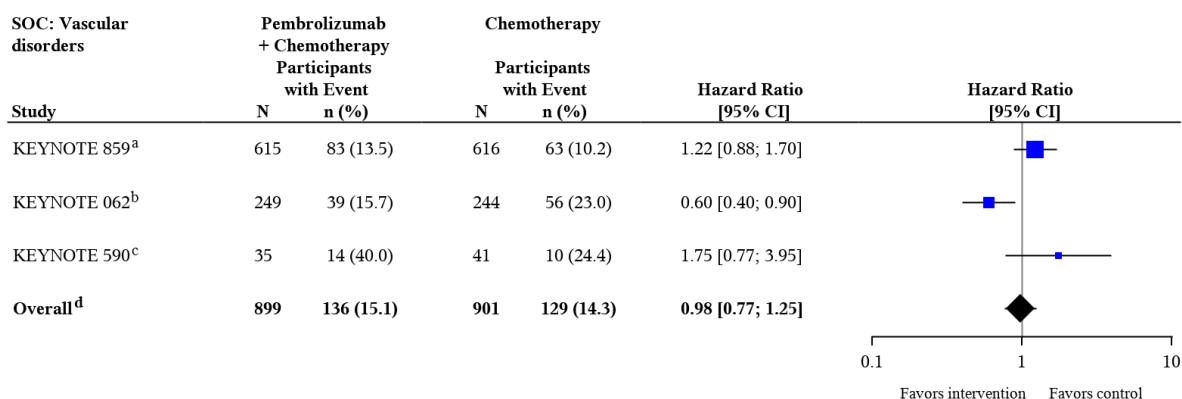
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-320: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hauthyperpigmentierung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.861

Heterogeneity test, p-value: 0.010^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

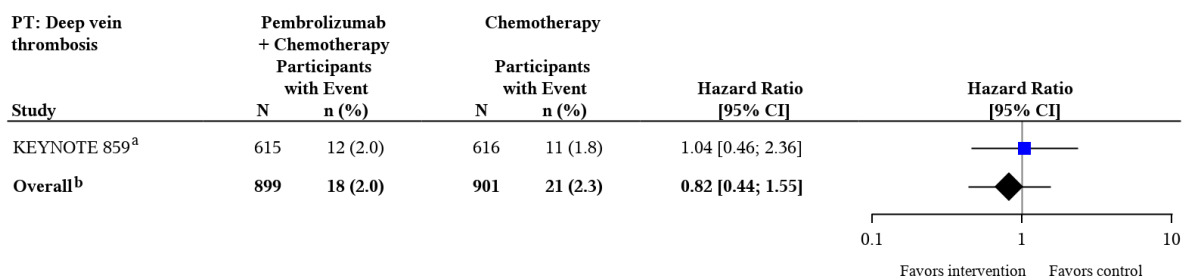
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-321: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gefäßerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.549

Heterogeneity test, p-value: 0.656^c

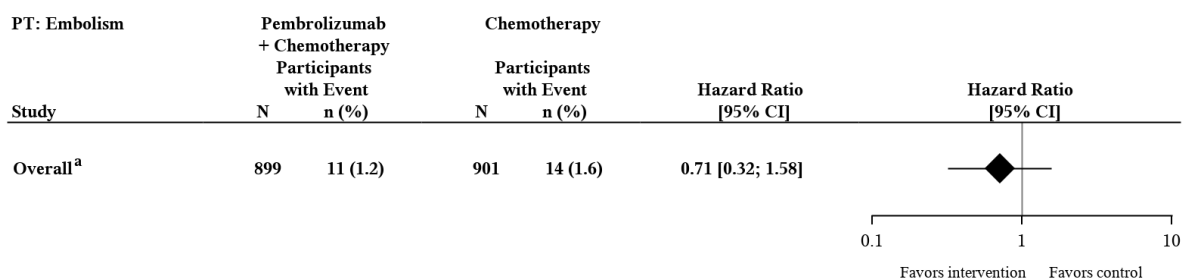
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-322: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Tiefe Venenthrombose



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.403

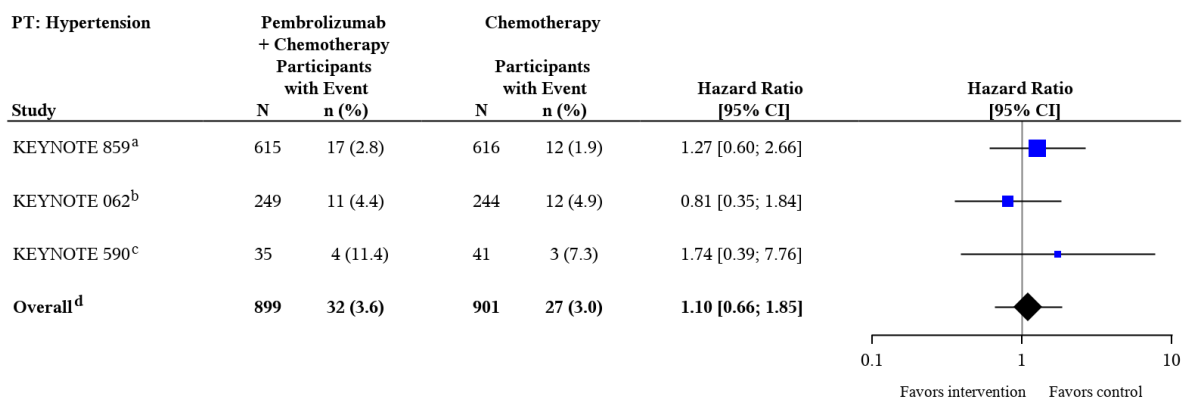
Heterogeneity test, p-value: 0.302^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-323: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Embolie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.711

Heterogeneity test, p-value: 0.607^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

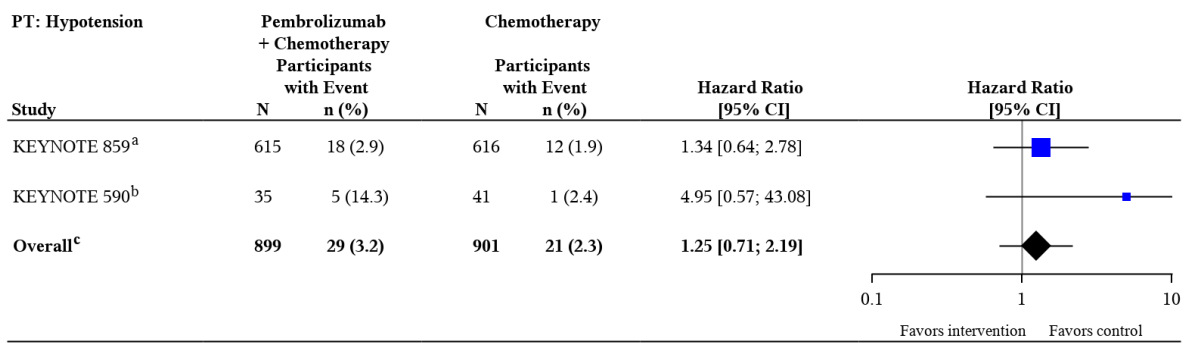
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-324: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypertonie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.447

Heterogeneity test, p-value: 0.140^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

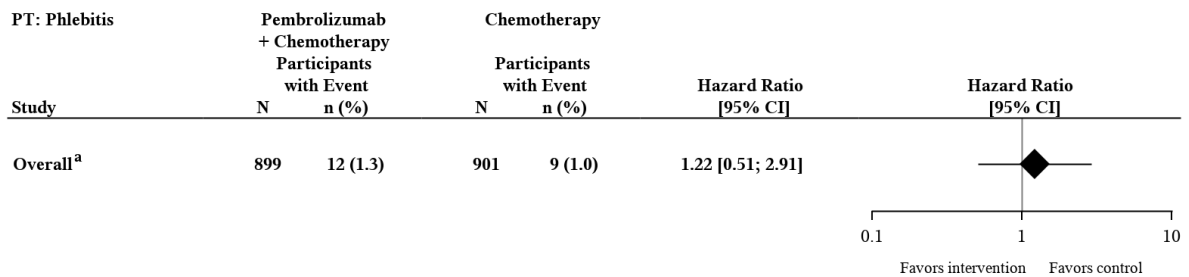
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-325: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Hypotonie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.656

Heterogeneity test, p-value: 0.906^b

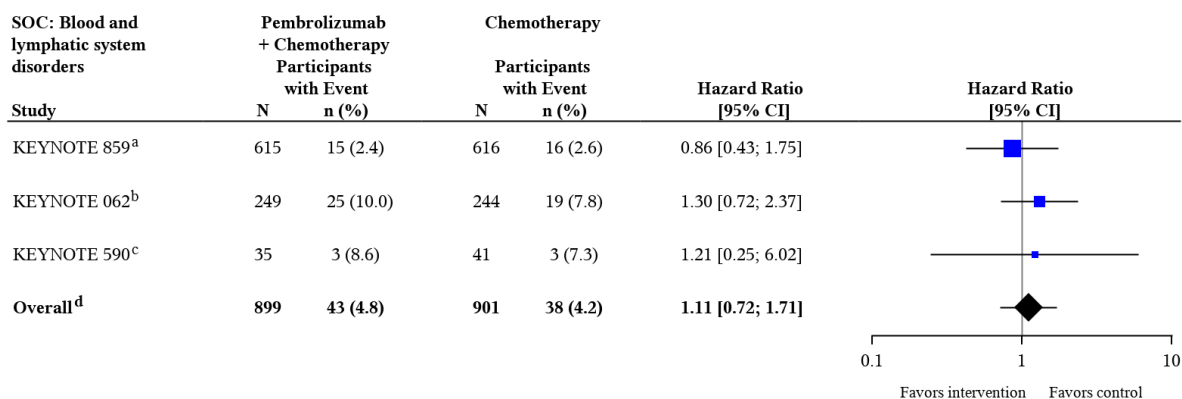
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-326: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Phlebitis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.648

Heterogeneity test, p-value: 0.763^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

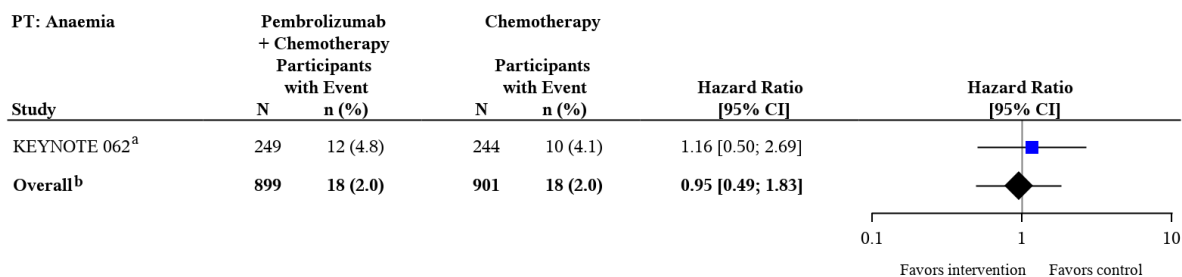
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-327: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.879

Heterogeneity test, p-value: 0.479^c

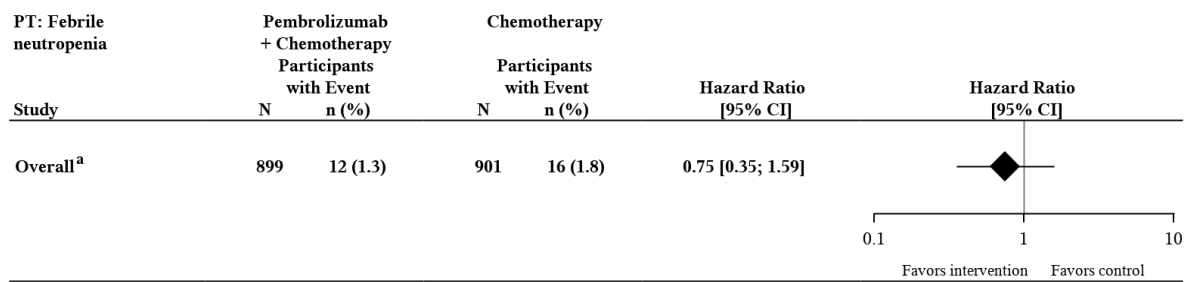
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-328: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Anämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.452

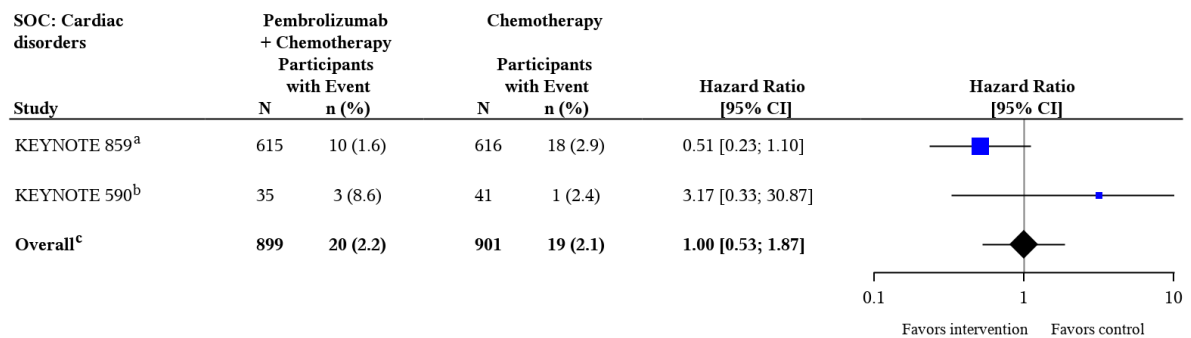
Heterogeneity test, p-value: 0.234^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-329: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Febrile Neutropenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.989

Heterogeneity test, p-value: 0.001^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

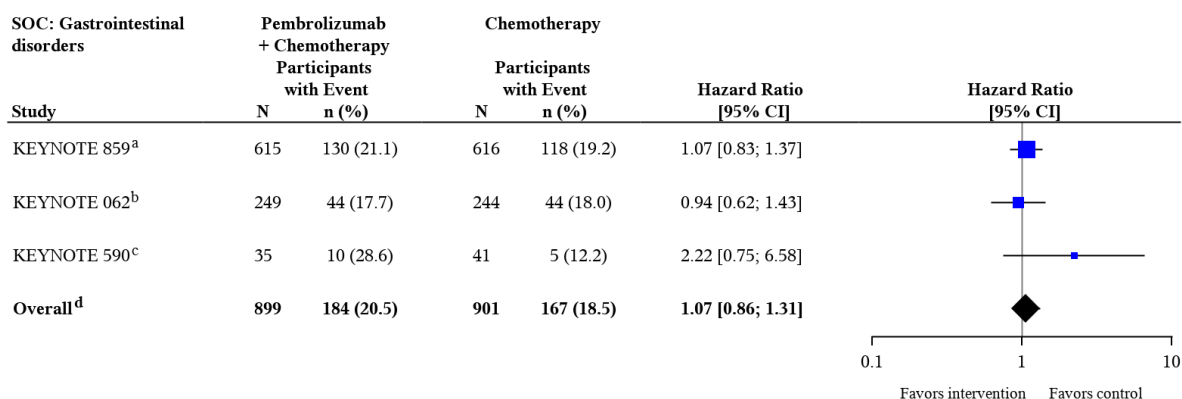
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-330: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Herzerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.556

Heterogeneity test, p-value: 0.269^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

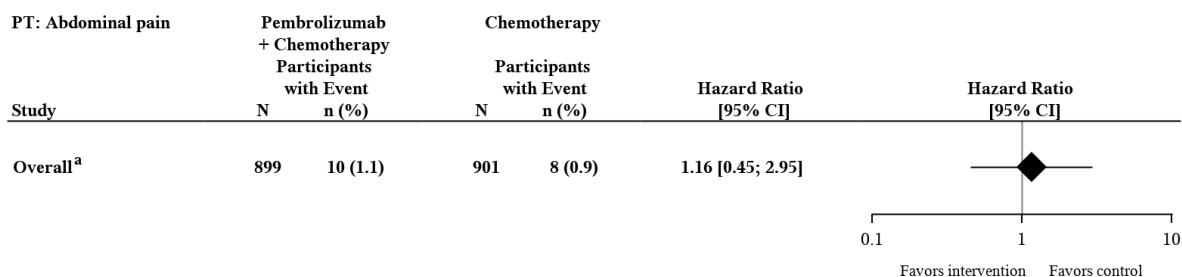
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-331: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.759

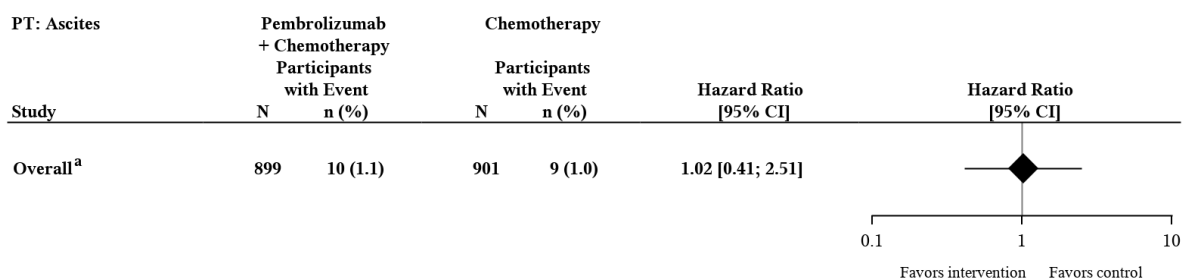
Heterogeneity test, p-value: 0.977^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-332: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Abdominalschmerz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.968

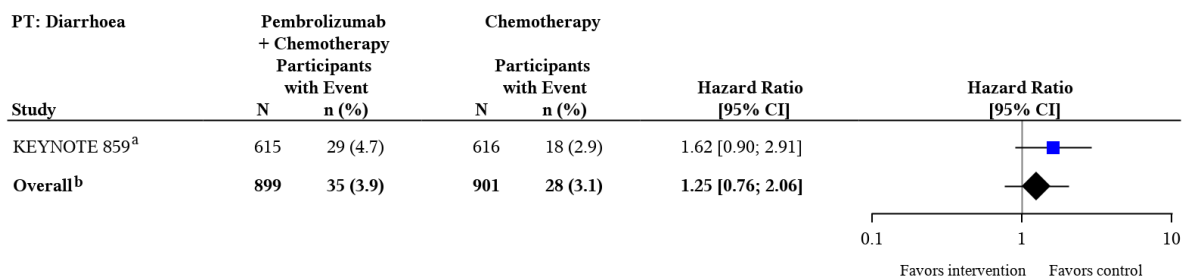
Heterogeneity test, p-value: 0.288^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-333: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Aszites



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.377

Heterogeneity test, p-value: 0.156^c

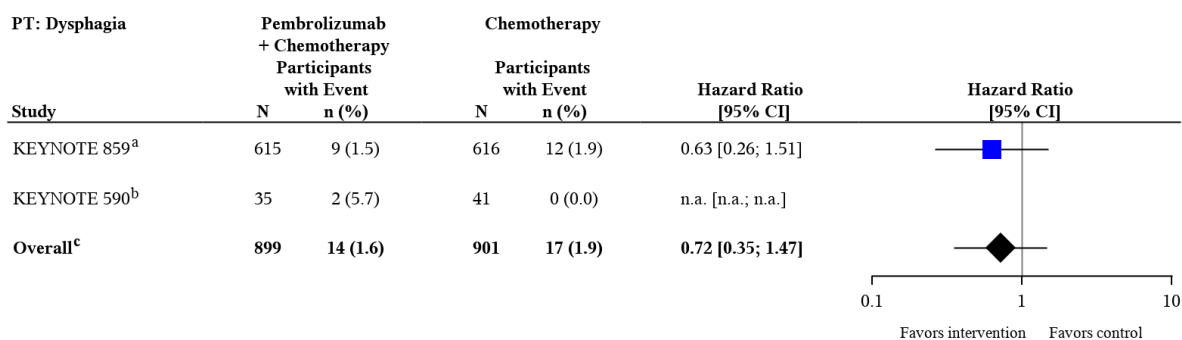
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-334: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Diarrhö



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.367

Heterogeneity test, p-value: 0.149^d

n.a.: not applicable.

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

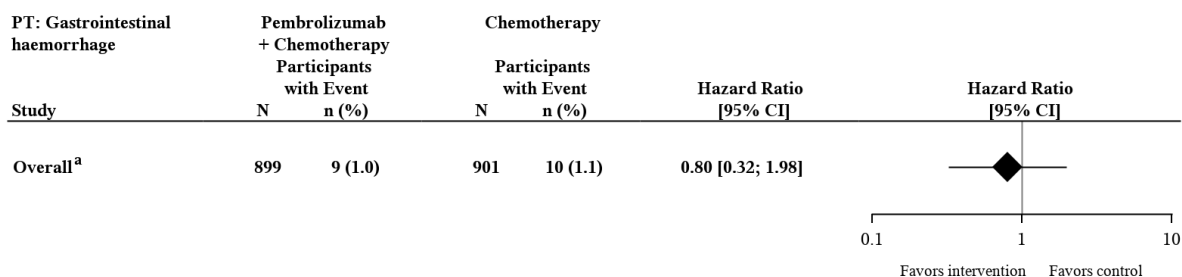
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-335: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Dysphagie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.628

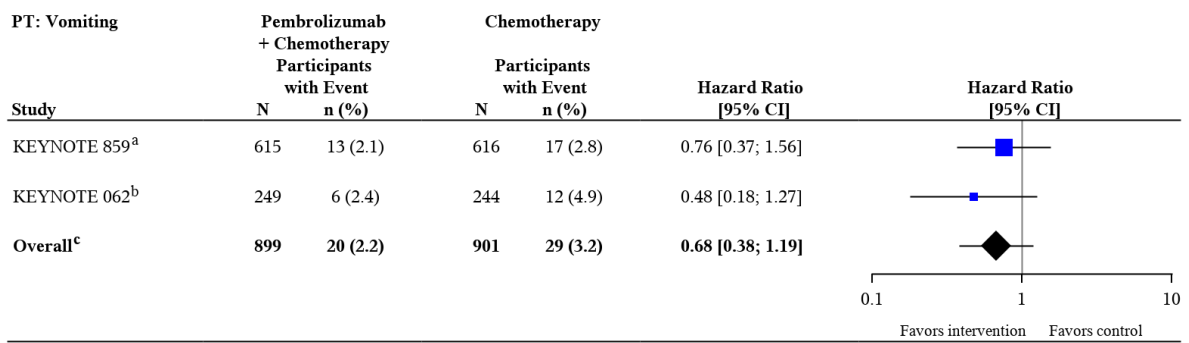
Heterogeneity test, p-value: 0.570^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-336: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Gastrointestinalblutung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.177

Heterogeneity test, p-value: 0.272^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

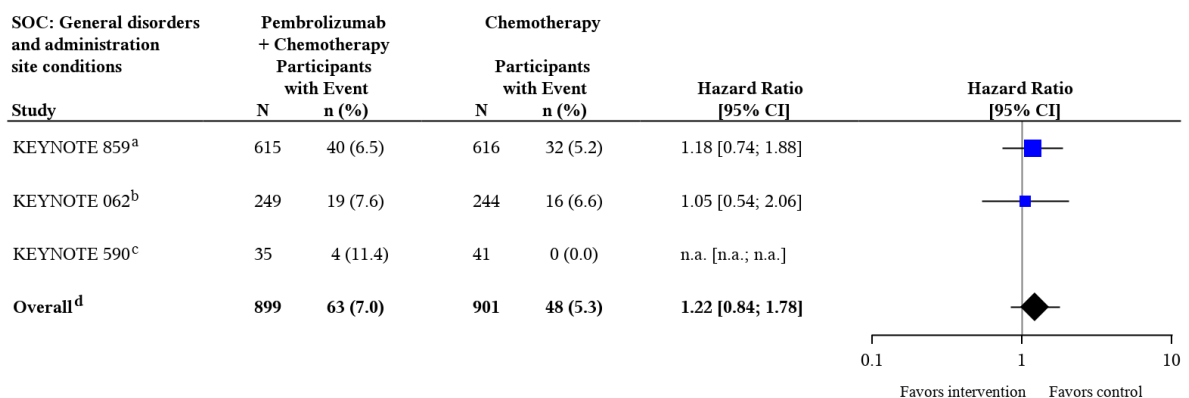
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-339: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Erbrechen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.297

Heterogeneity test, p-value: 0.069^e

n.a.: not applicable

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

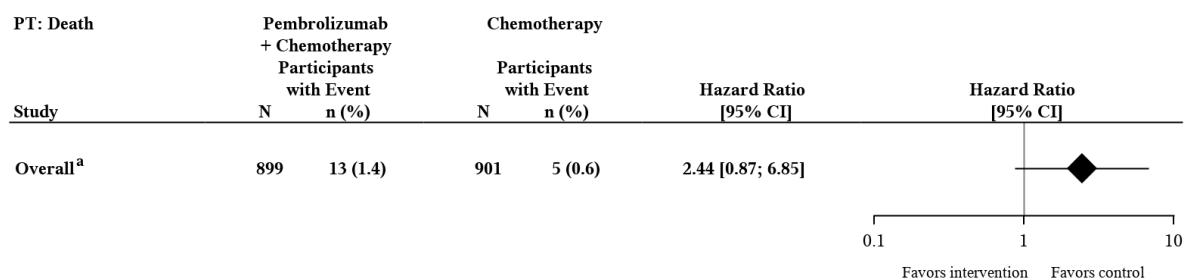
c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-340: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.091

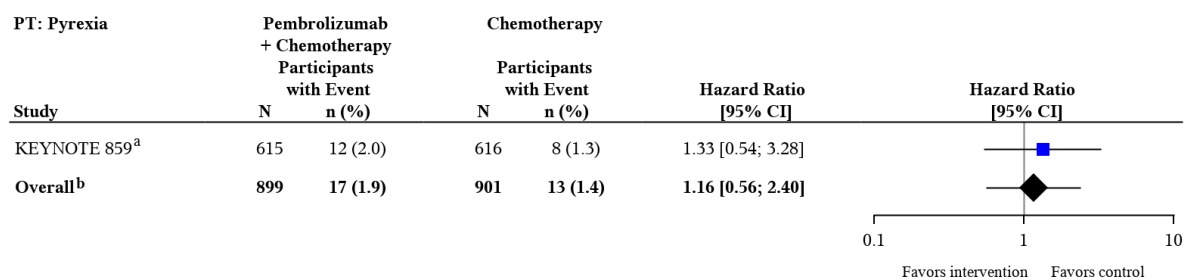
Heterogeneity test, p-value: 0.660^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-341: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Todesfall



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.689

Heterogeneity test, p-value: 0.869^c

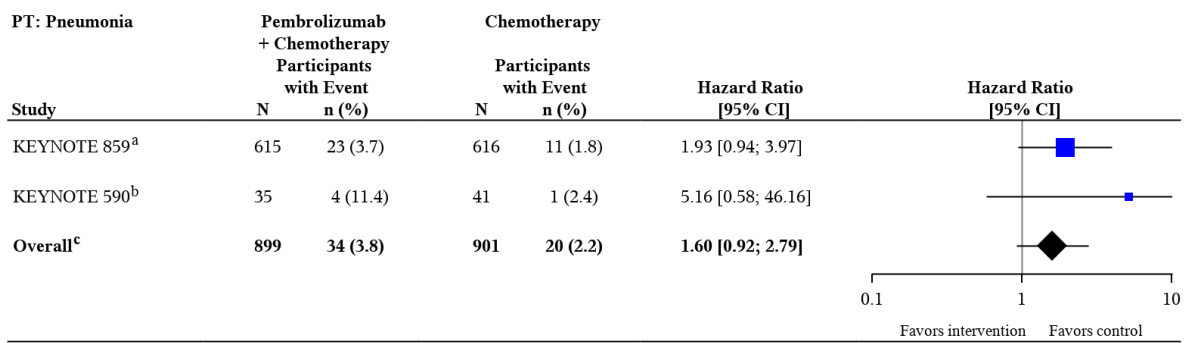
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-342: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Fieber



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.097

Heterogeneity test, p-value: 0.196^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

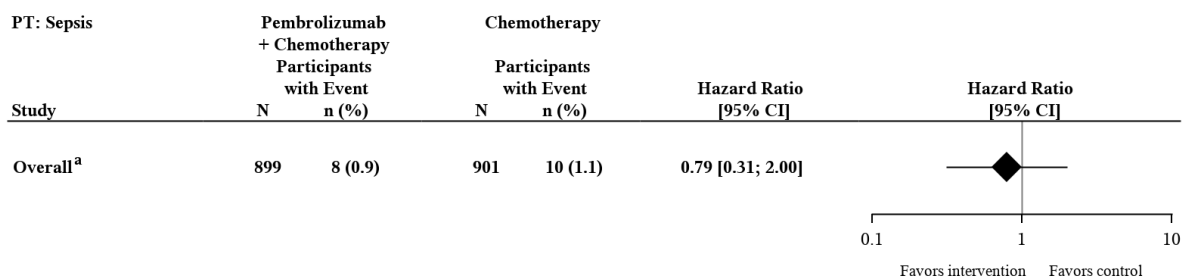
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-345: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Pneumonie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.618

Heterogeneity test, p-value: 0.404^b

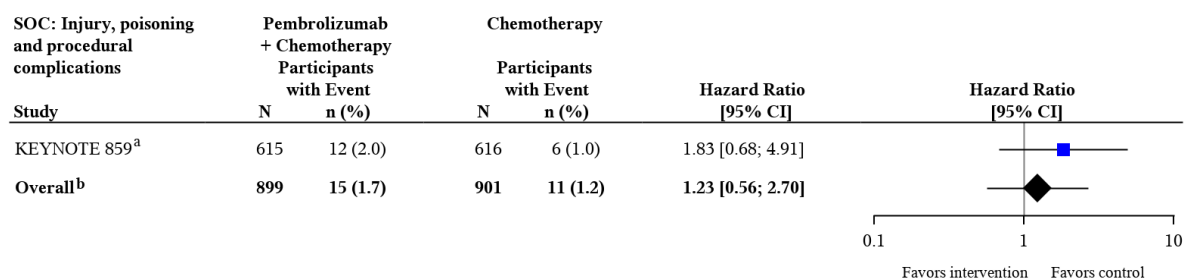
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-346: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Sepsis

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.598

Heterogeneity test, p-value: 0.369^c

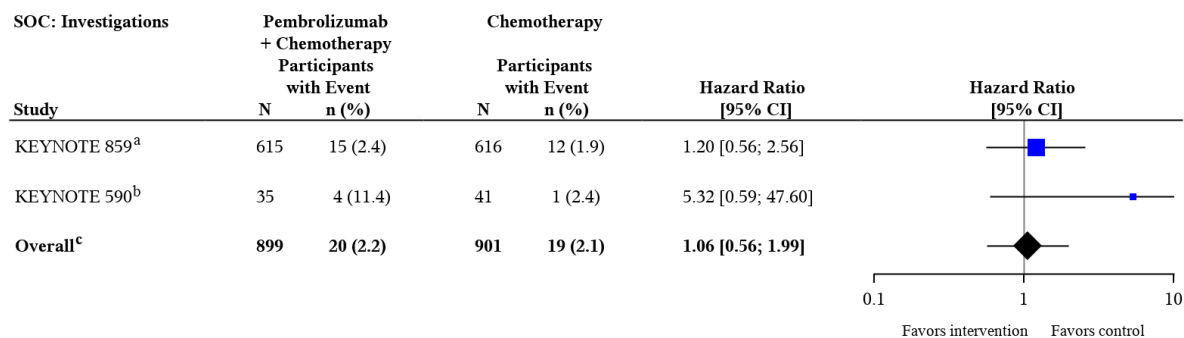
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-347: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.860

Heterogeneity test, p-value: 0.029^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

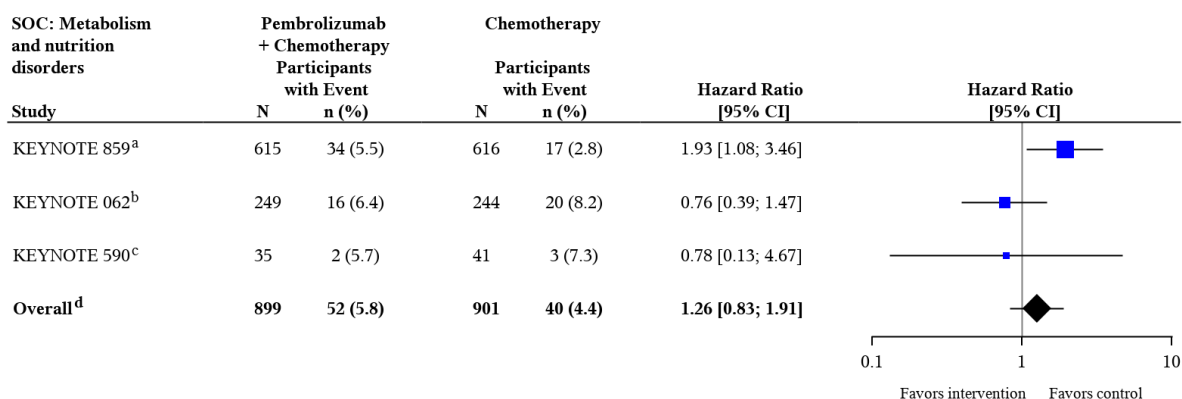
b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-348: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Untersuchungen

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.270

Heterogeneity test, p-value: 0.086^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

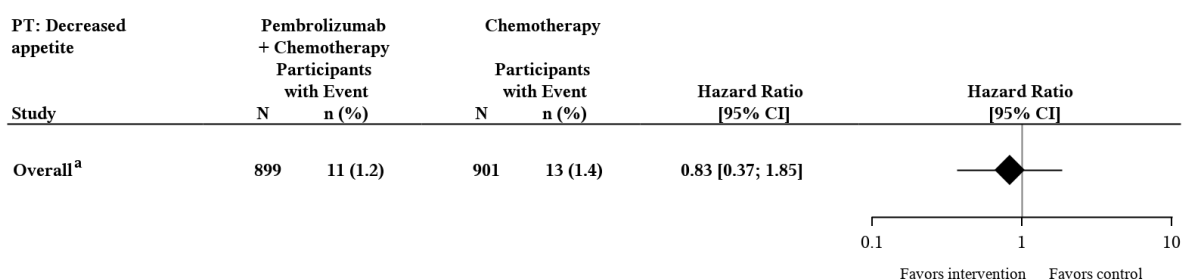
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-349: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.642

Heterogeneity test, p-value: 0.259^b

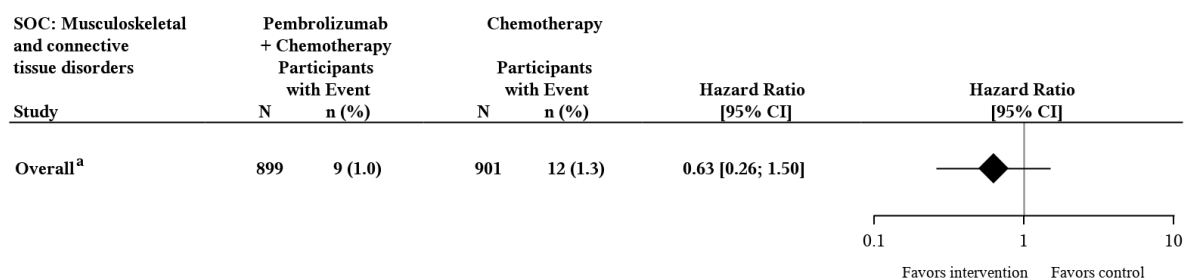
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-350: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Appetit vermindert

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.293

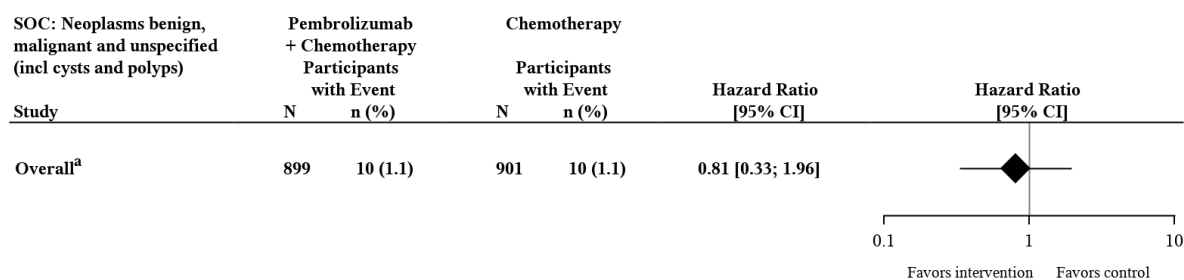
Heterogeneity test, p-value: 0.466^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-353: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.634

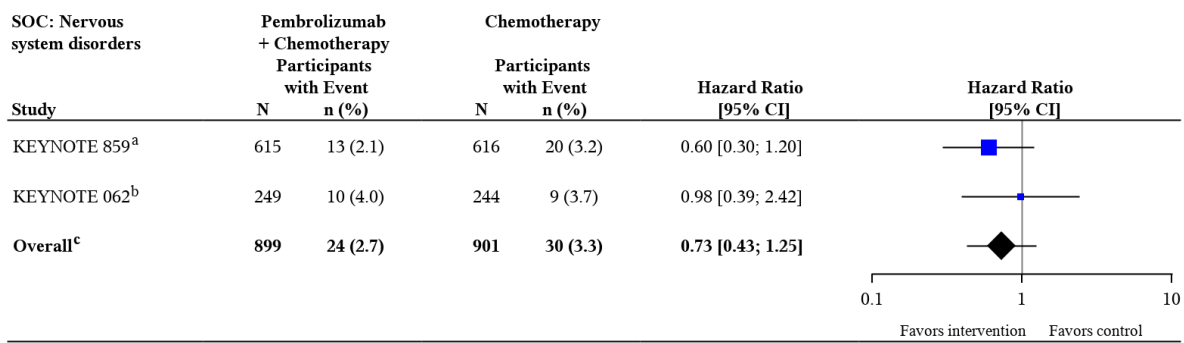
Heterogeneity test, p-value: 0.373^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-354: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.253

Heterogeneity test, p-value: 0.647^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

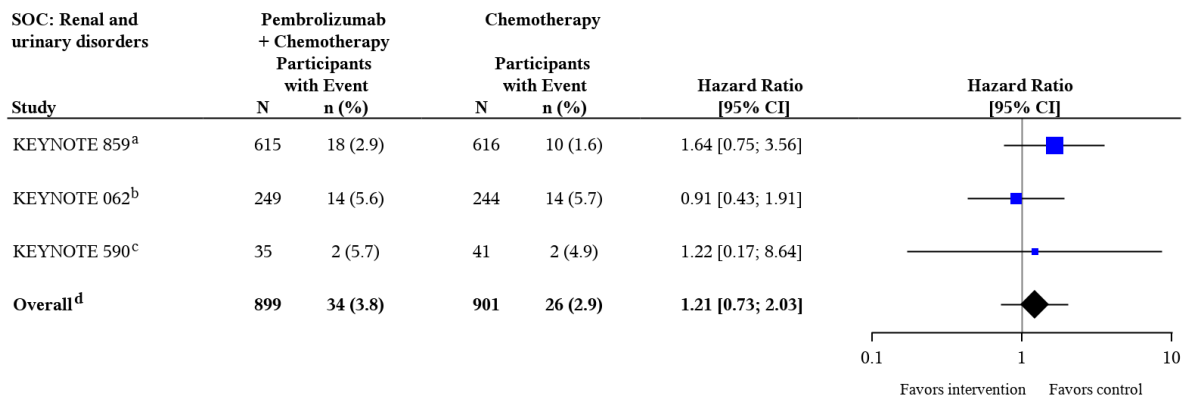
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-355: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Nervensystems



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.461

Heterogeneity test, p-value: 0.533^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

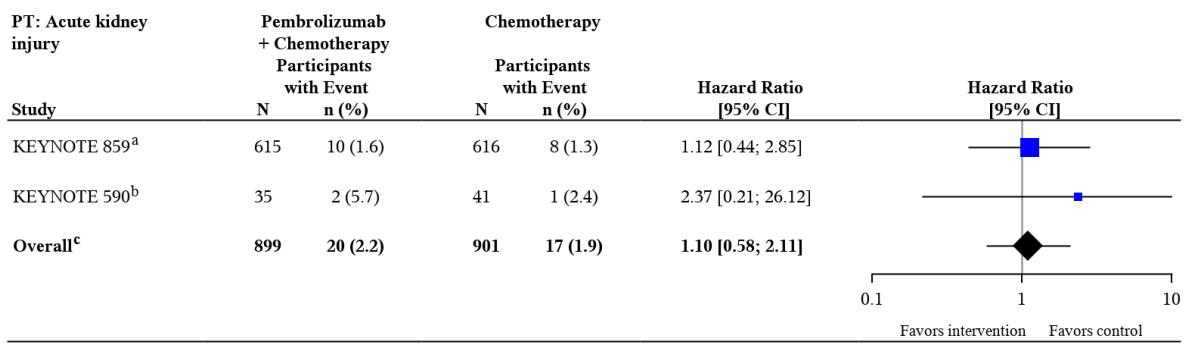
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-356: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.769

Heterogeneity test, p-value: 0.766^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

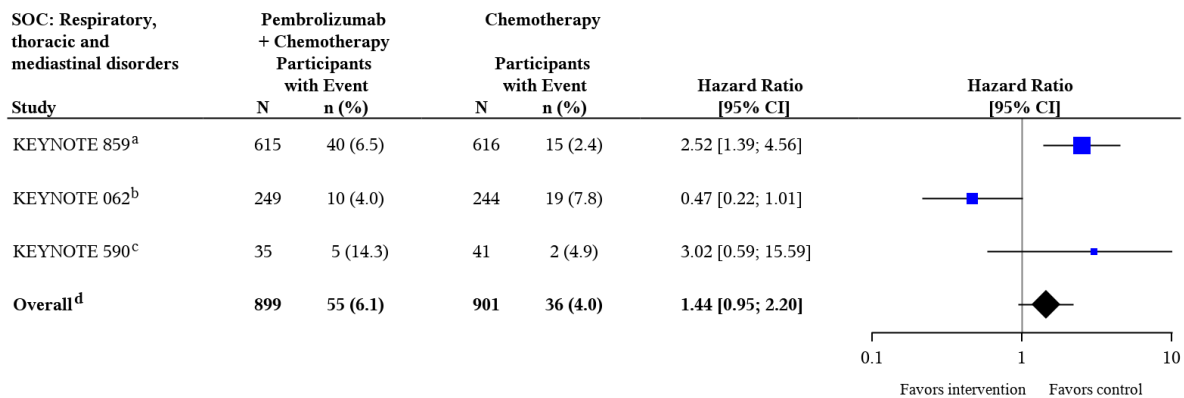
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-357: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Akute Nierenschädigung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.087

Heterogeneity test, p-value: 0.001^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

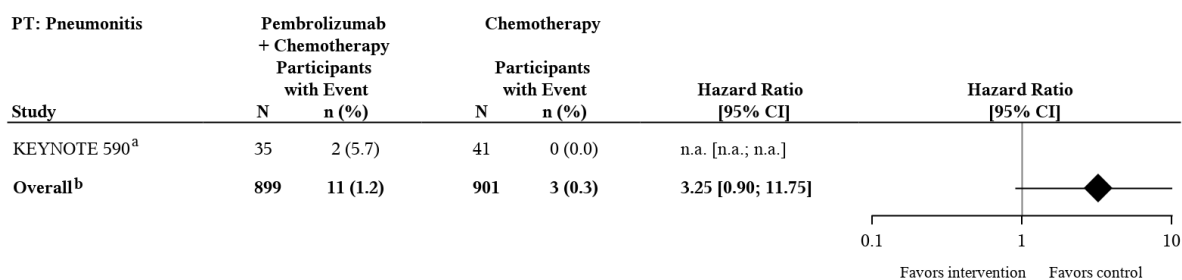
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-358: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.073

Heterogeneity test, p-value: 0.494^c

n.a.: not applicable.

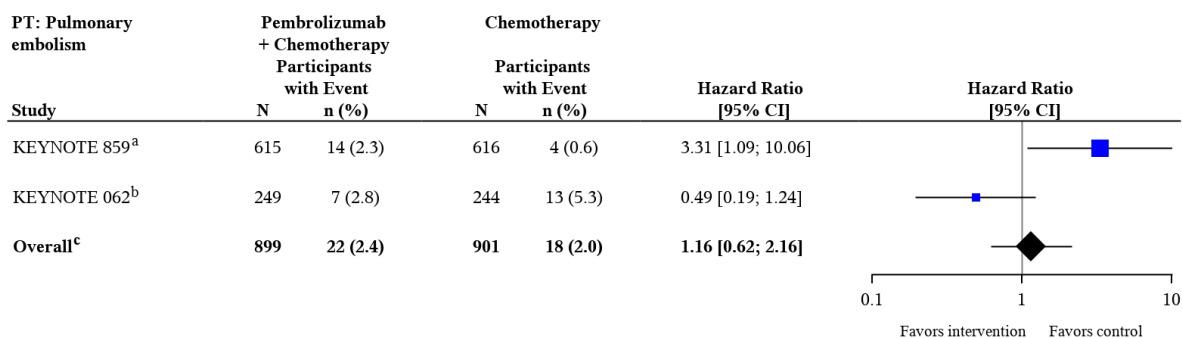
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-359: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Pneumonitis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.651

Heterogeneity test, p-value: 0.024^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

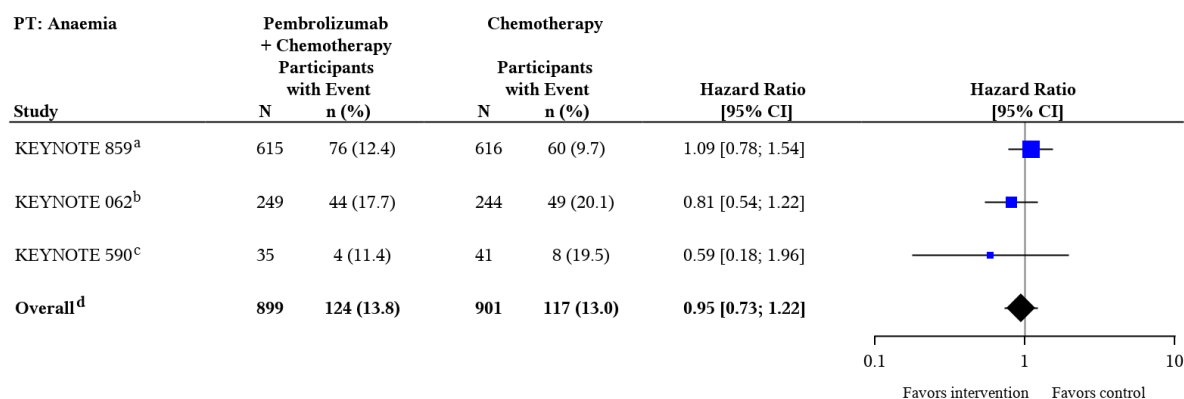
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-360: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) – PT Lungenembolie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.665

Heterogeneity test, p-value: 0.238^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

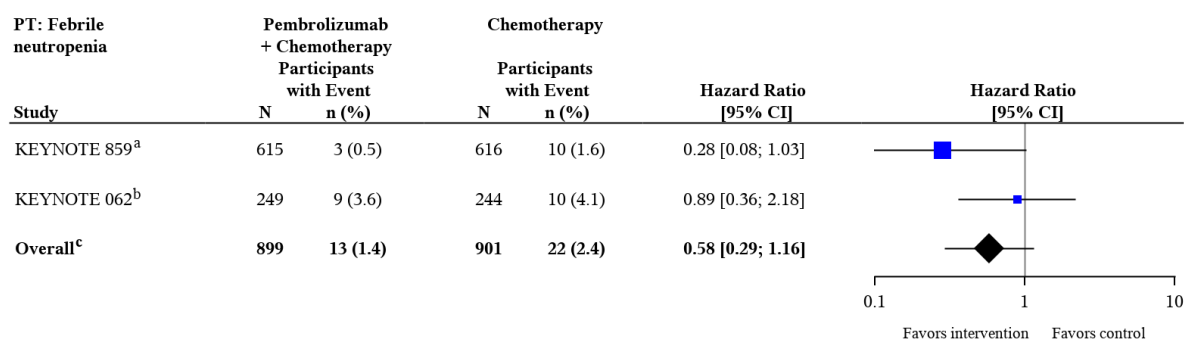
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-363: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Anämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.122

Heterogeneity test, p-value: 0.377^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

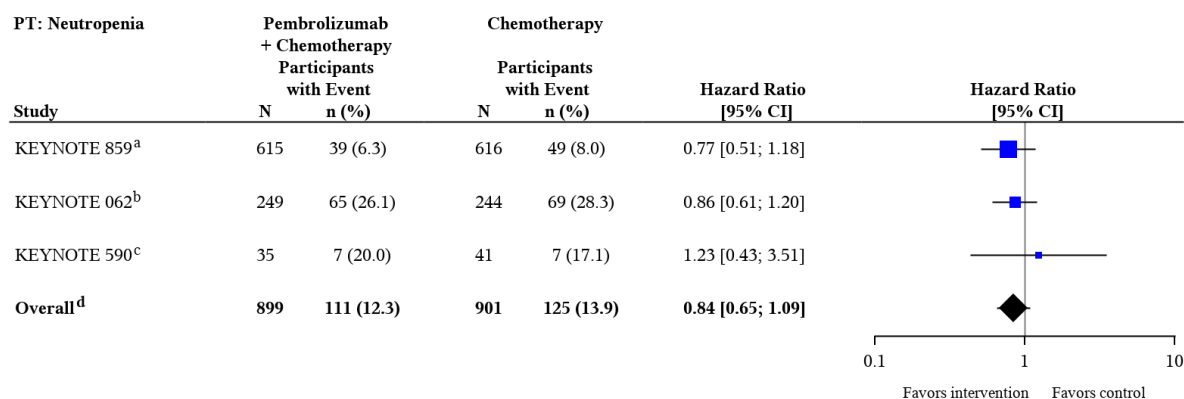
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-364: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Febrile Neutropenie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.190

Heterogeneity test, p-value: 0.705^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

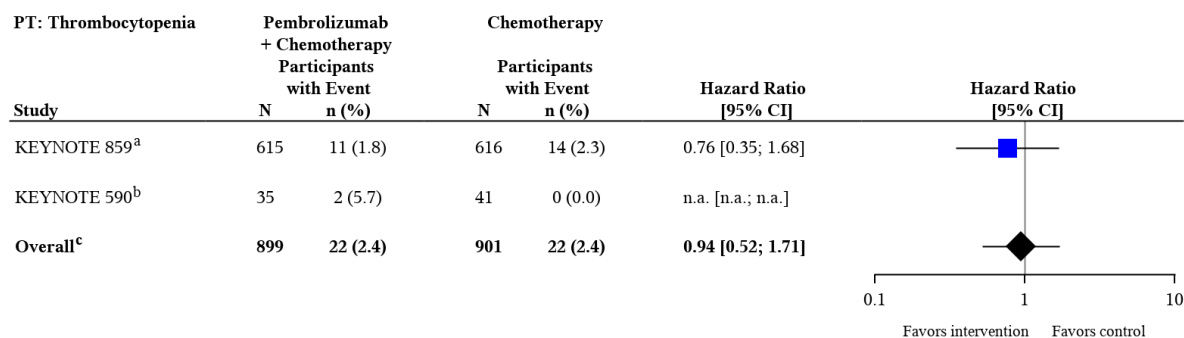
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-365: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Neutropenie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.848

Heterogeneity test, p-value: 0.161^d

n.a.: not applicable.

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

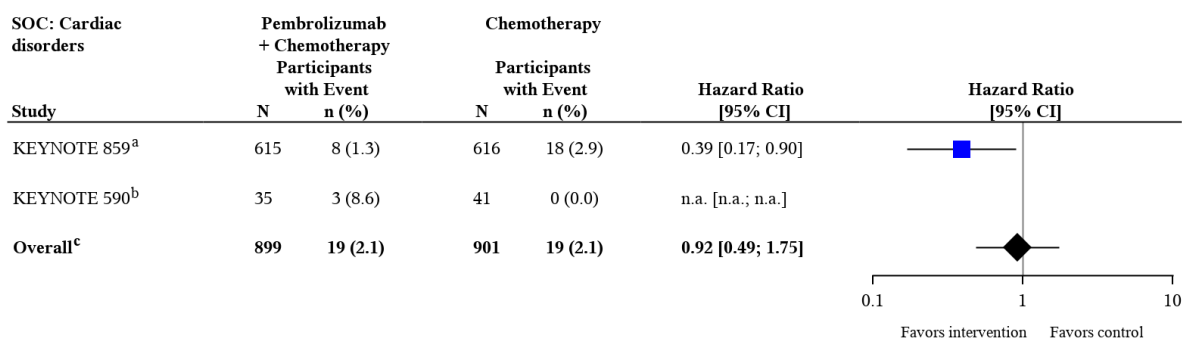
b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-366: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Thrombozytopenie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.805

Heterogeneity test, p-value: < 0.001^d

n.a.: not applicable

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

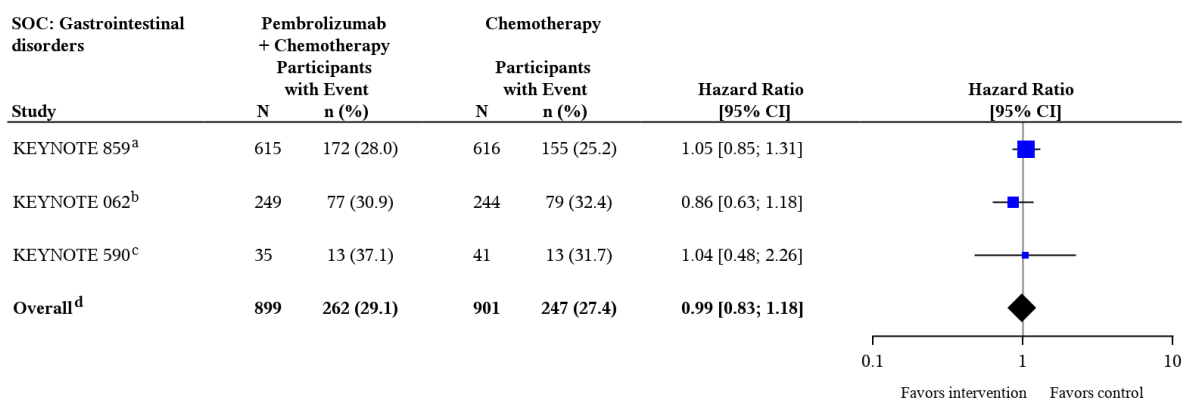
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-367: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Herzerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.902

Heterogeneity test, p-value: 0.608^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

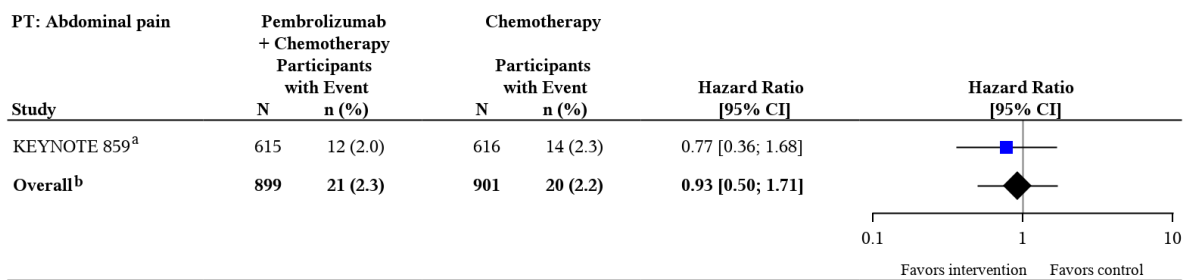
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-368: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.805

Heterogeneity test, p-value: 0.724^c

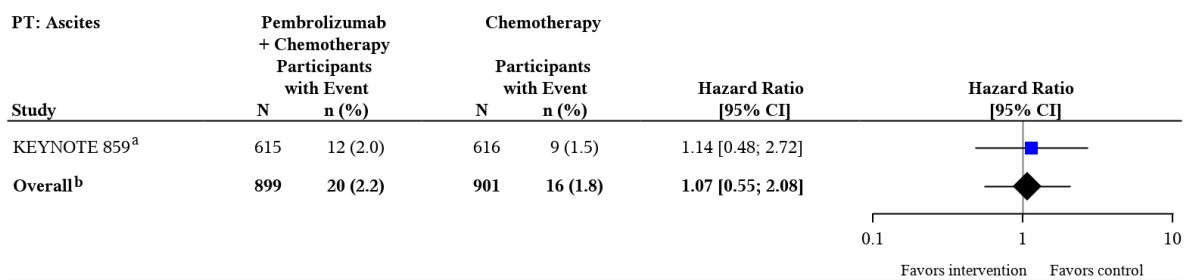
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-369: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Abdominalschmerz



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.838

Heterogeneity test, p-value: 0.948^c

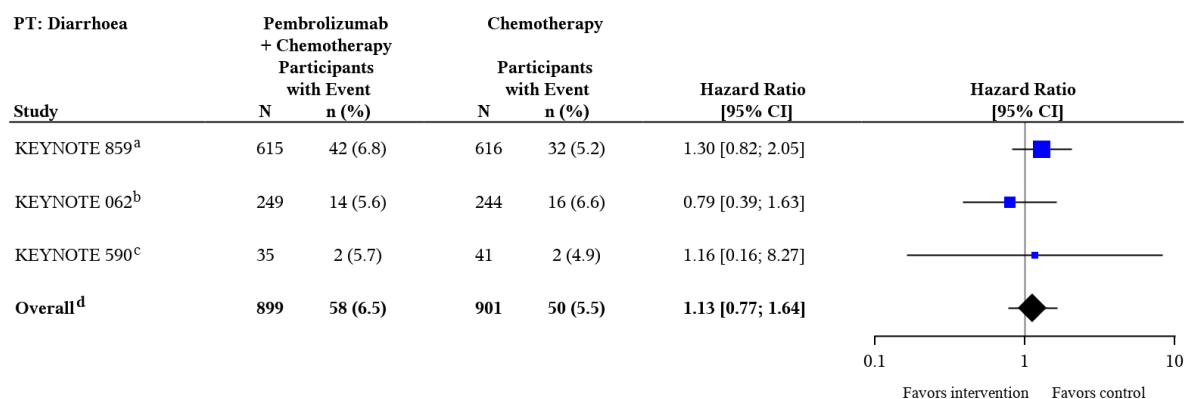
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-370: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Aszites



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.541

Heterogeneity test, p-value: 0.606^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

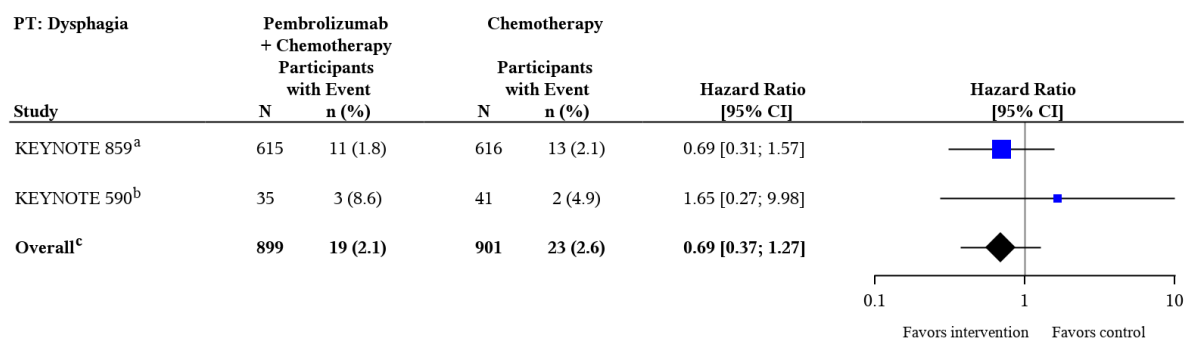
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-371: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Diarrhö



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.231

Heterogeneity test, p-value: 0.585^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

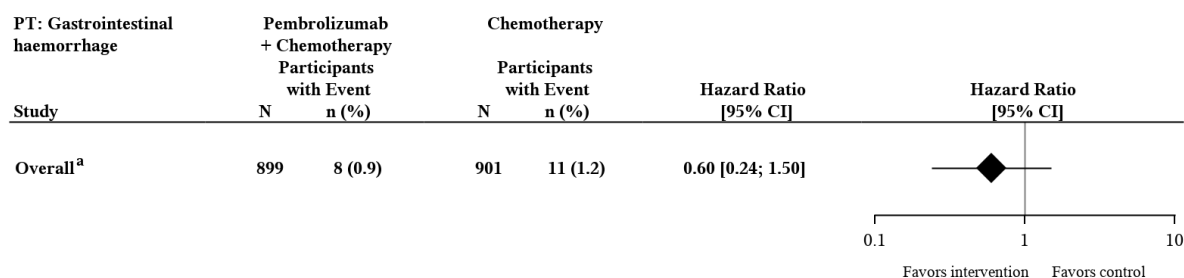
b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-372: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Dysphagie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.273

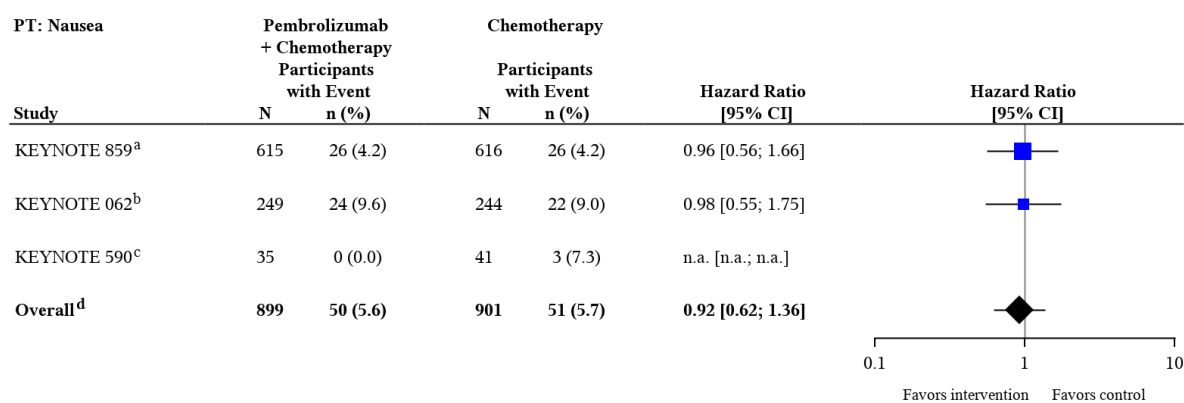
Heterogeneity test, p-value: 0.696^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-373: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Gastrointestinalblutung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.678

Heterogeneity test, p-value: 0.153^e

n.a.: not applicable.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

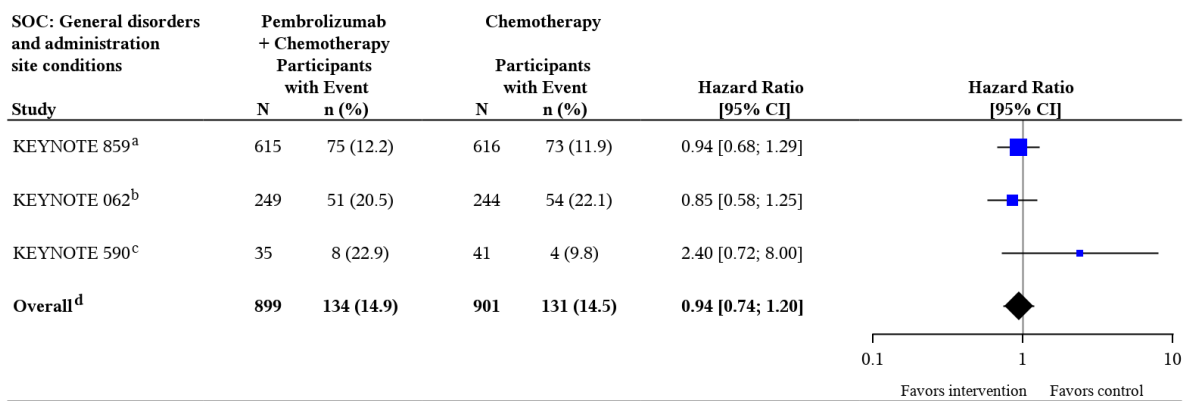
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-374: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Übelkeit



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.608

Heterogeneity test, p-value: 0.262^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

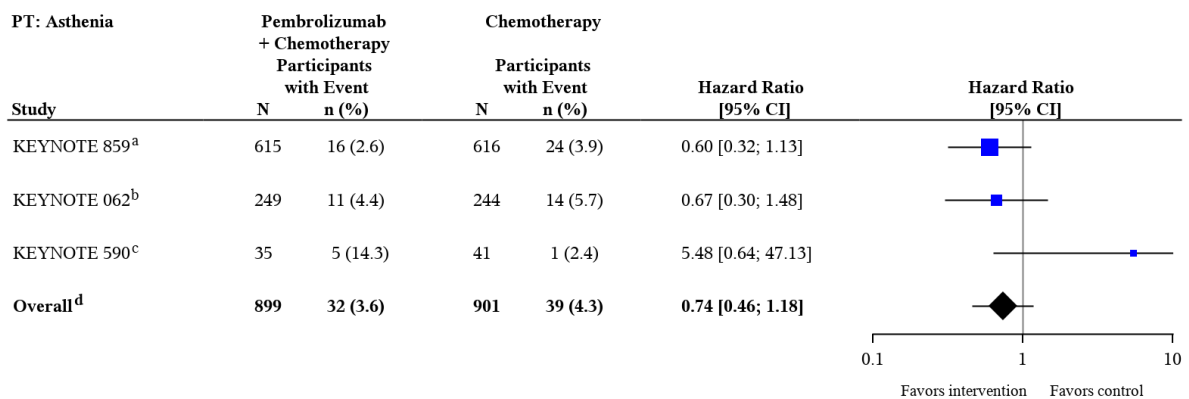
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-377: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.201

Heterogeneity test, p-value: 0.066^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

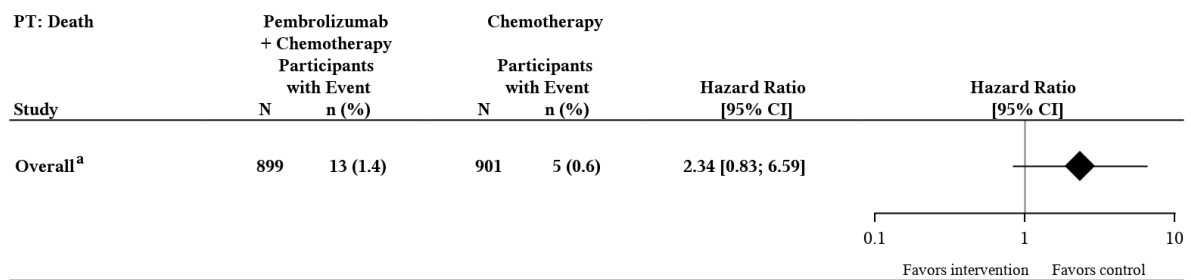
c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-378: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Asthenie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.107

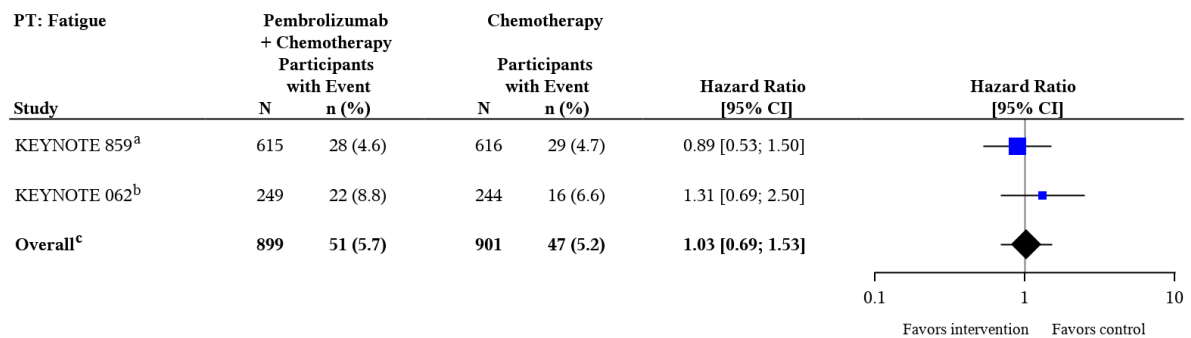
Heterogeneity test, p-value: 0.667^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-379: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Todesfall



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.902

Heterogeneity test, p-value: 0.637^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

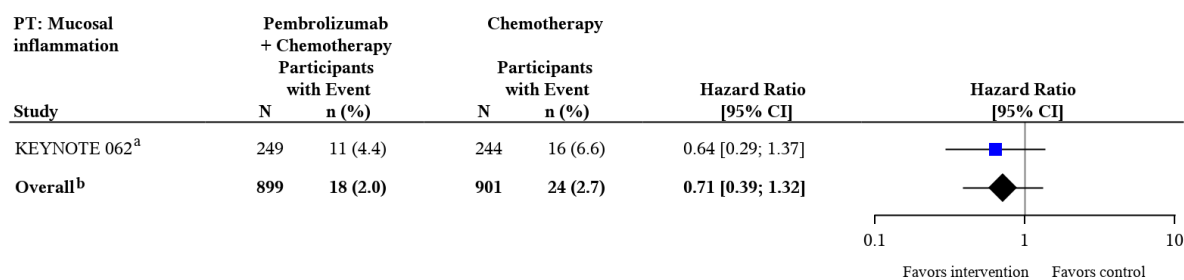
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-380: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Erschöpfung

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.280

Heterogeneity test, p-value: 0.365^c

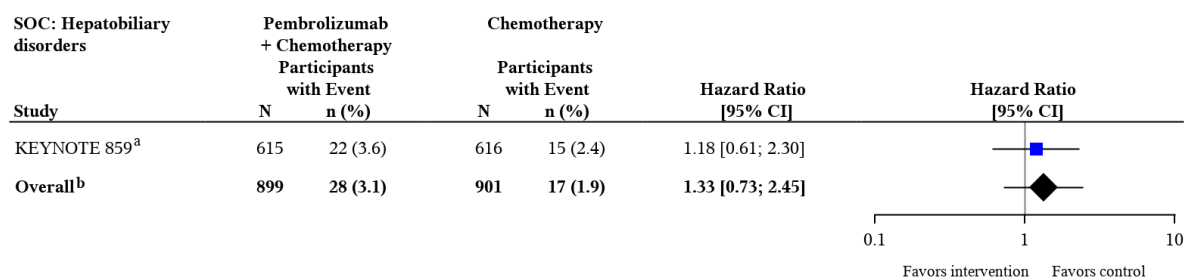
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-381: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Schleimhautentzündung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.354

Heterogeneity test, p-value: 0.744^c

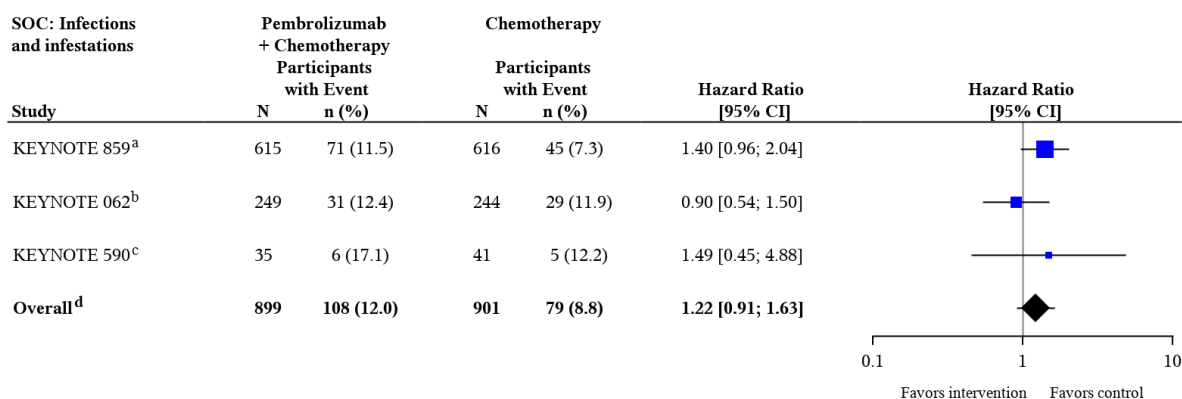
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-382: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.186

Heterogeneity test, p-value: 0.410^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

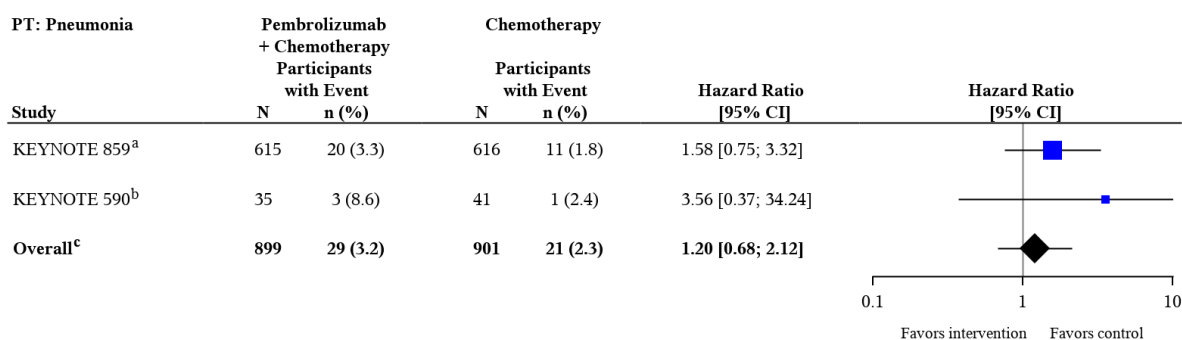
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-383: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.520

Heterogeneity test, p-value: 0.163^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

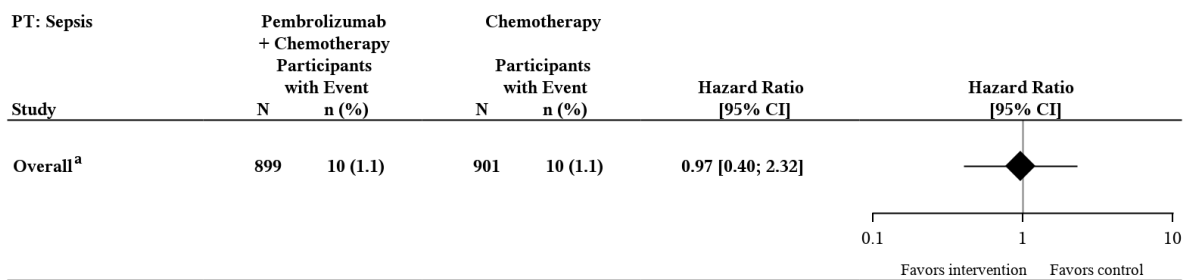
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-384: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Pneumonie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.937

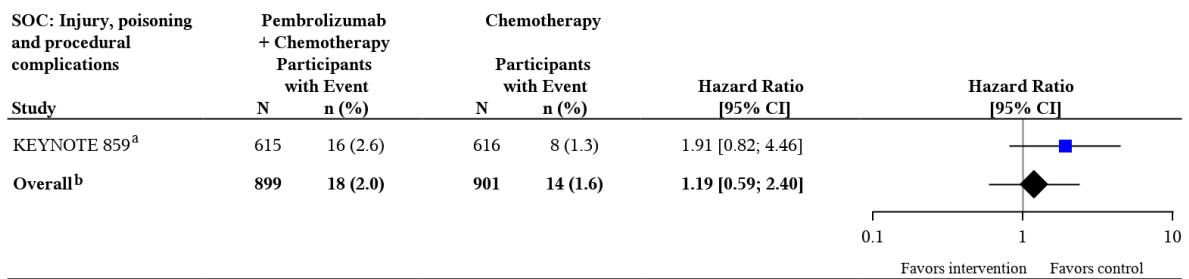
Heterogeneity test, p-value: 0.263^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-385: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Sepsis



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.622

Heterogeneity test, p-value: 0.101^c

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

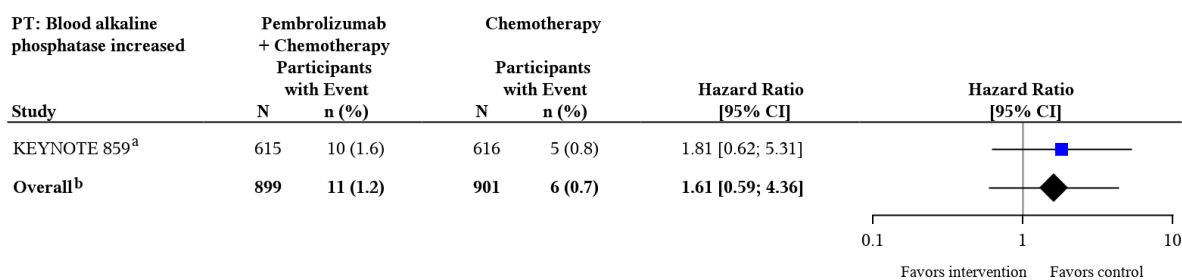
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-386: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.351

Heterogeneity test, p-value: 0.264^c

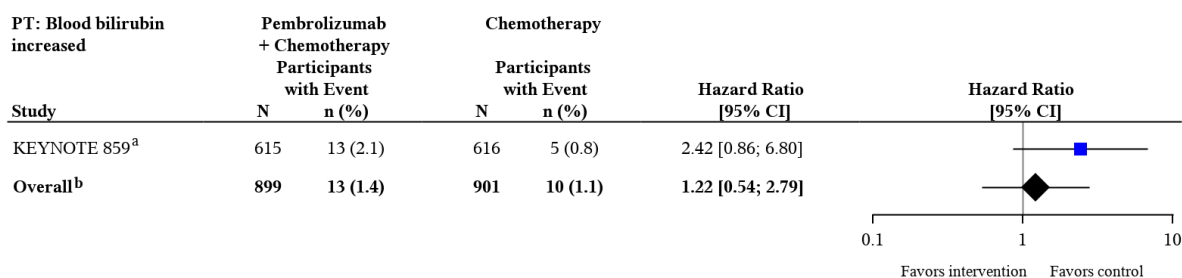
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-389: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.630

Heterogeneity test, p-value: 0.005^c

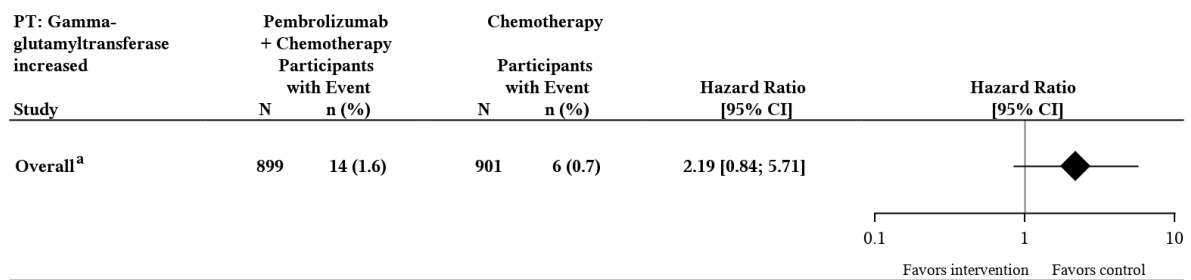
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-390: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Bilirubin im Blut erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.108

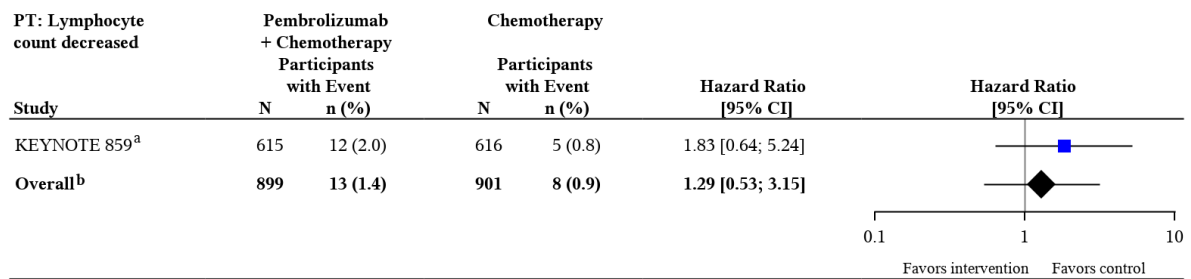
Heterogeneity test, p-value: 0.269^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-391: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.572

Heterogeneity test, p-value: 0.239^c

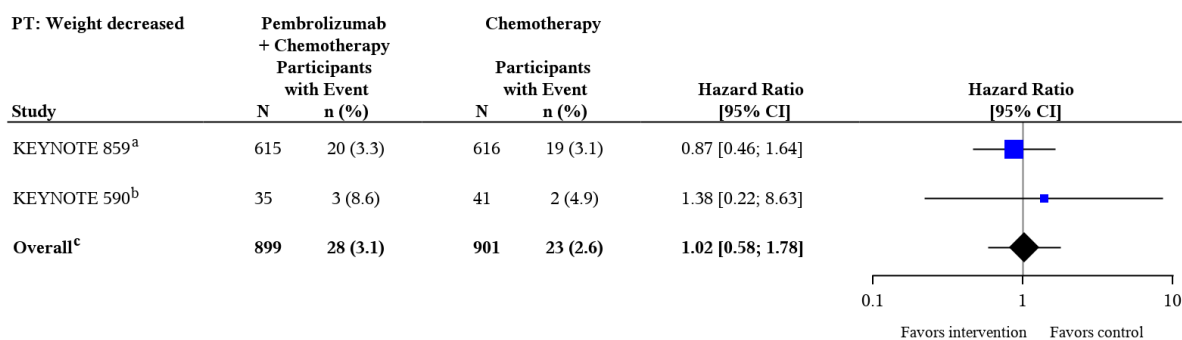
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-392: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Lymphozytenzahl erniedrigt



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.947

Heterogeneity test, p-value: 0.575^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

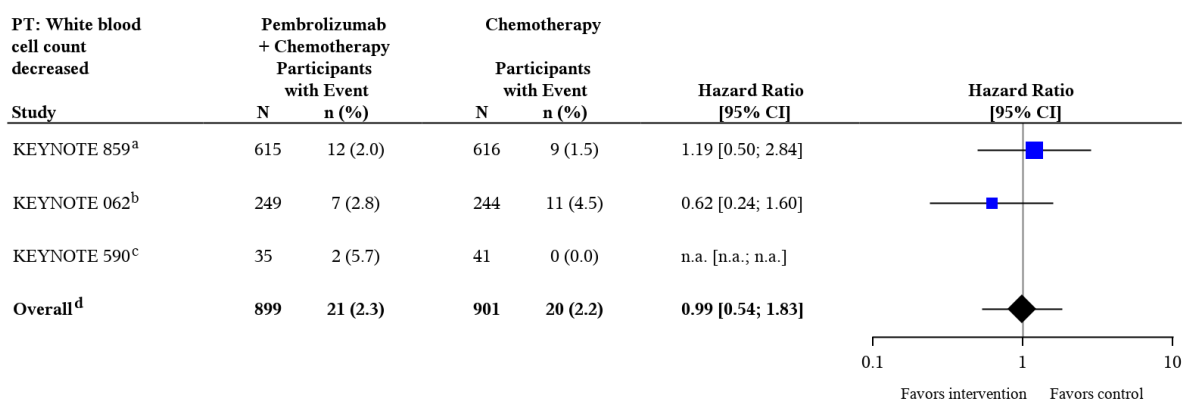
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-393: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Gewicht erniedrigt



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.977

Heterogeneity test, p-value: 0.098^e

n.a.: not applicable.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

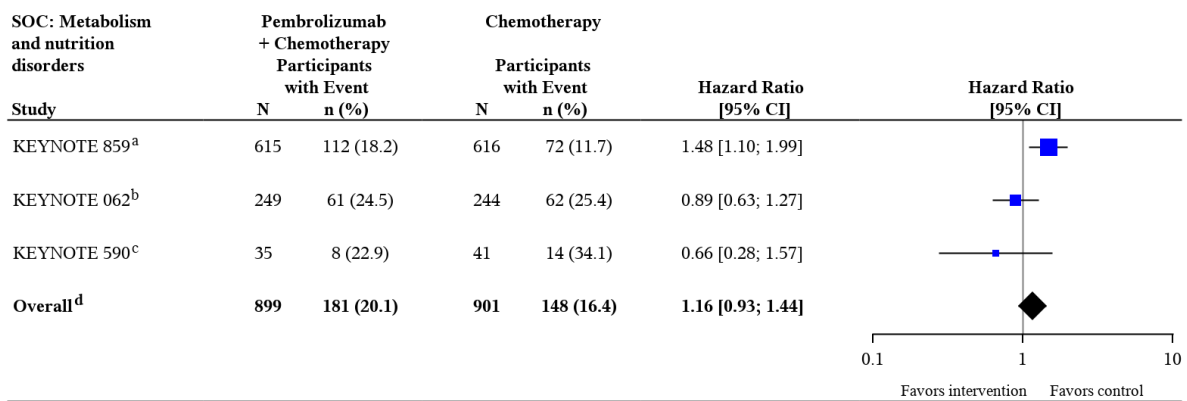
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-394: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Leukozytenzahl erniedrigt



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.183

Heterogeneity test, p-value: 0.030^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

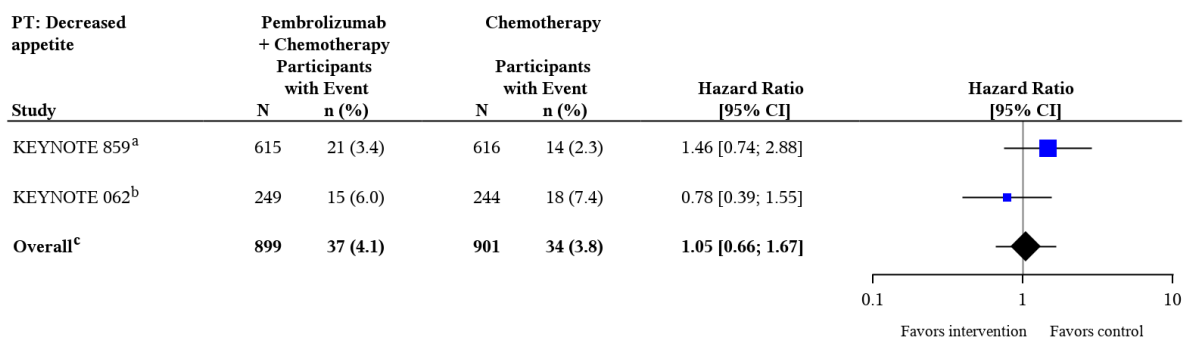
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-395: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.835

Heterogeneity test, p-value: 0.388^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

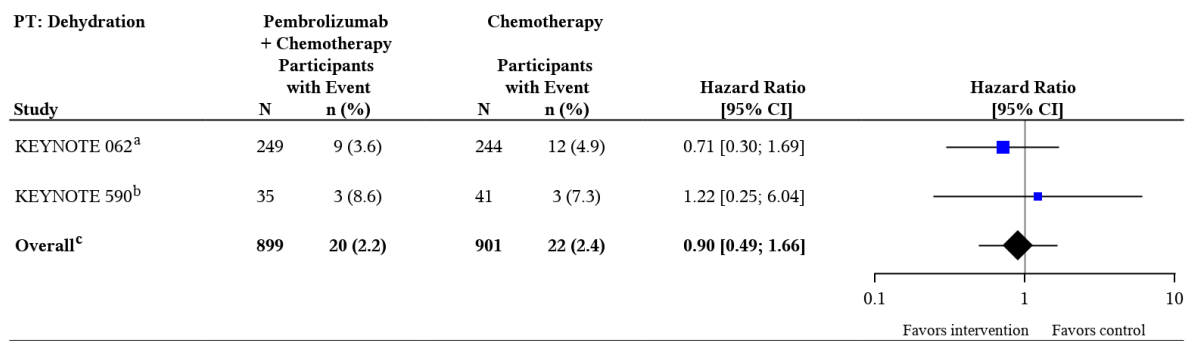
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-396: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Appetit vermindert

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.743

Heterogeneity test, p-value: 0.749^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

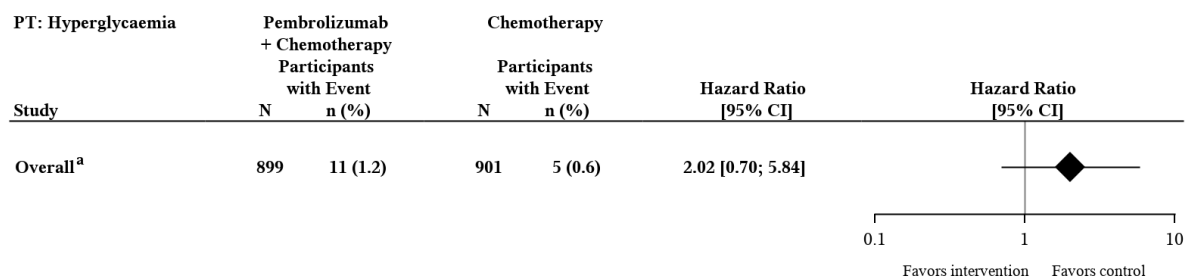
a: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-397: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Dehydratation



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.194

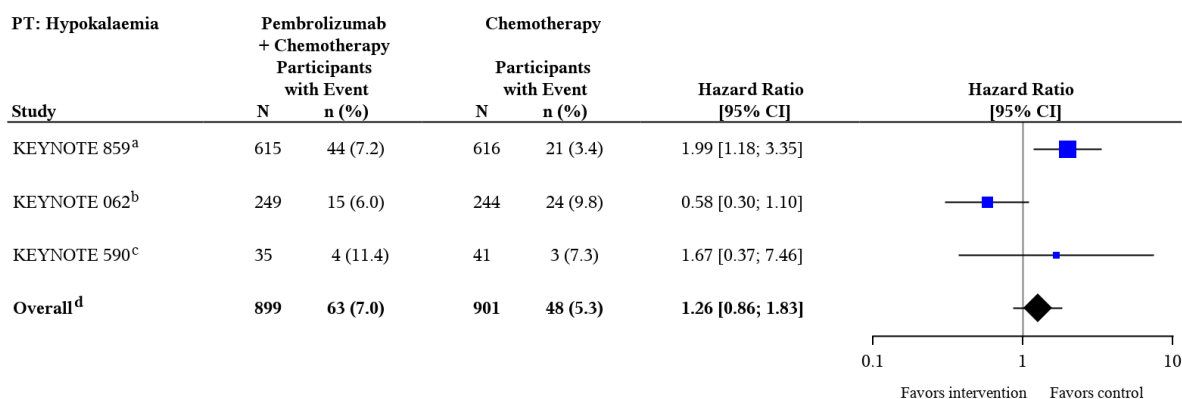
Heterogeneity test, p-value: 0.424^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-398: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hyperglykämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.235

Heterogeneity test, p-value: 0.010^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

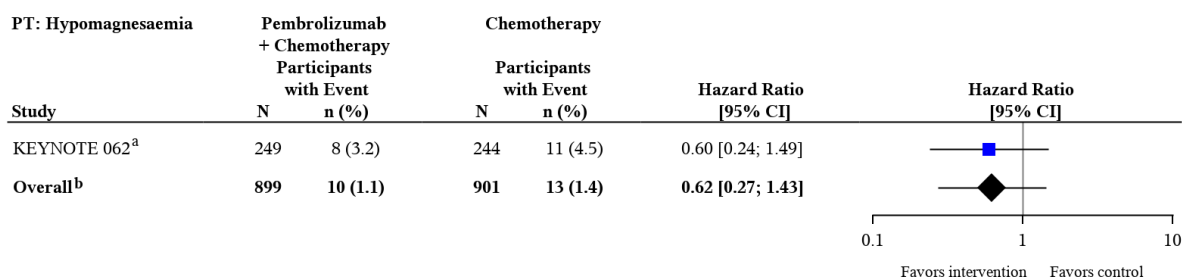
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-401: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypokaliämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.265

Heterogeneity test, p-value: 0.931^c

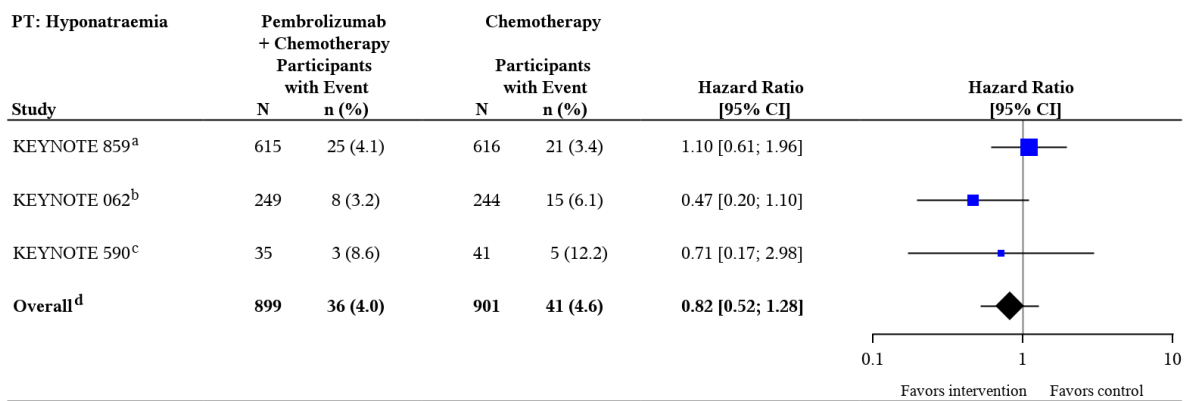
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-402: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypomagnesiämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.378

Heterogeneity test, p-value: 0.241^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

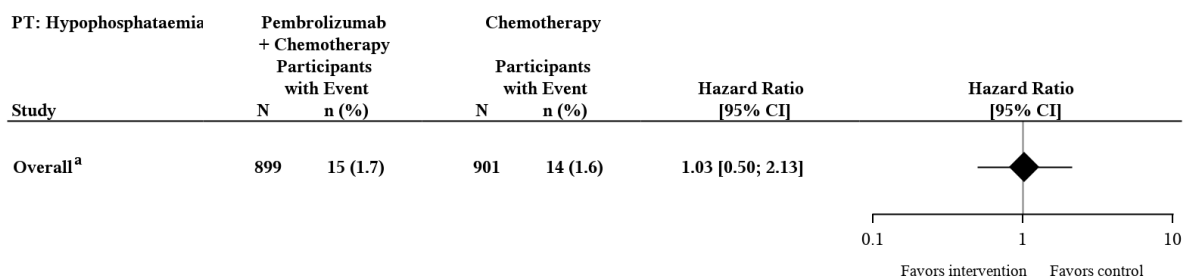
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-403: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hyponatriämie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.941

Heterogeneity test, p-value: 0.213^b

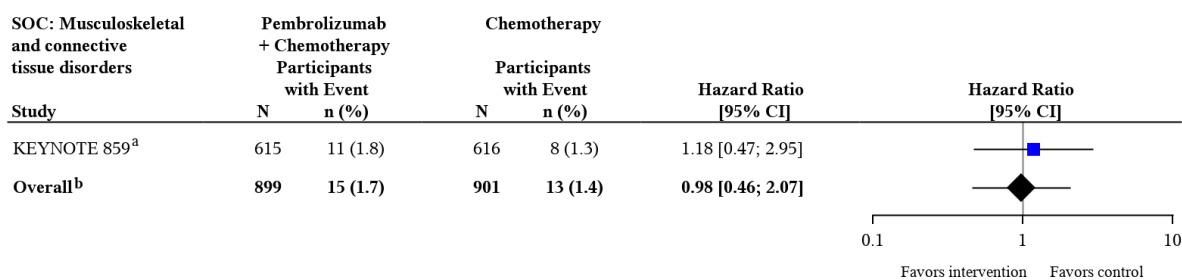
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-404: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypophosphatämie

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



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.949

Heterogeneity test, p-value: 0.459^c

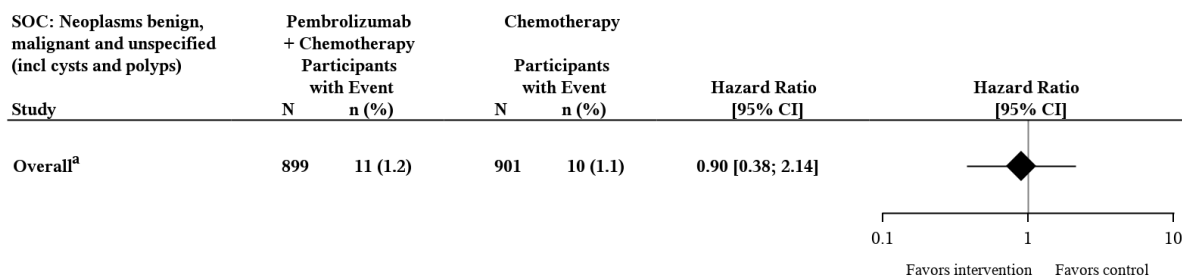
Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

c: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-405: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.813

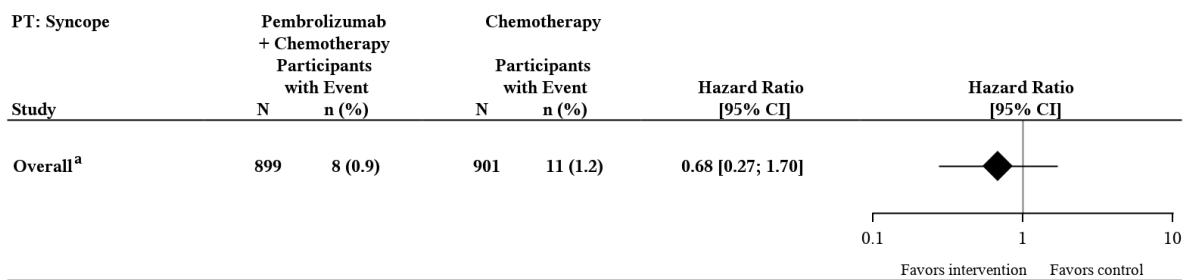
Heterogeneity test, p-value: 0.448^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-406: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.412

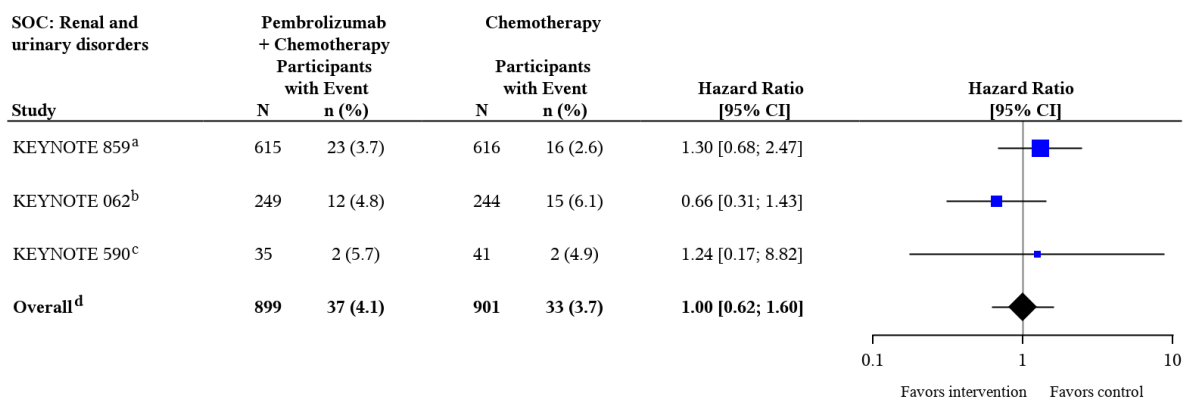
Heterogeneity test, p-value: 0.910^b

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

b: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-409: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Synkope



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: > 0.999

Heterogeneity test, p-value: 0.456^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

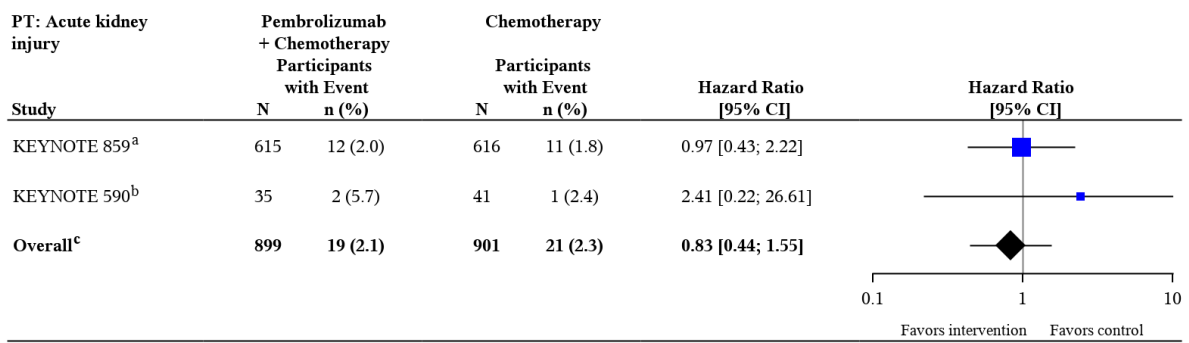
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-410: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.556

Heterogeneity test, p-value: 0.418^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

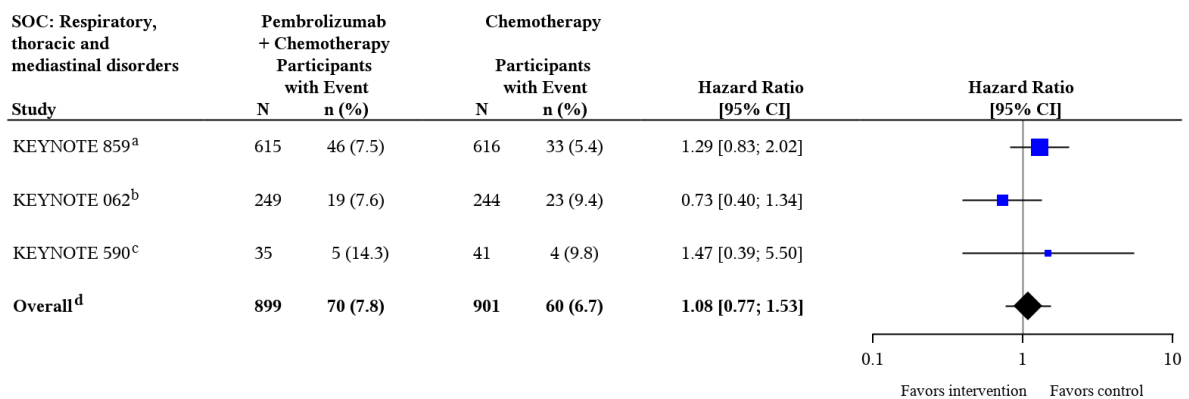
a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-411: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Akute Nierenschädigung



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.655

Heterogeneity test, p-value: 0.294^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

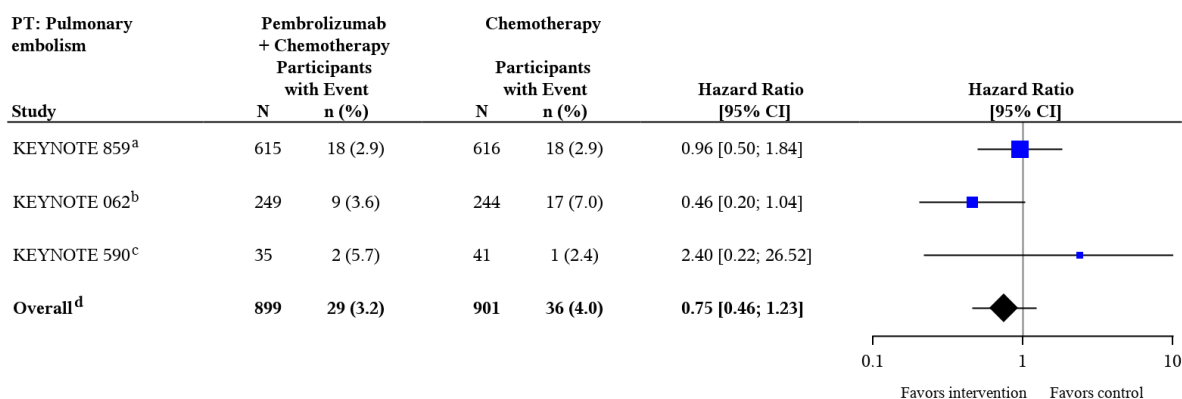
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-412: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.253

Heterogeneity test, p-value: 0.249^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

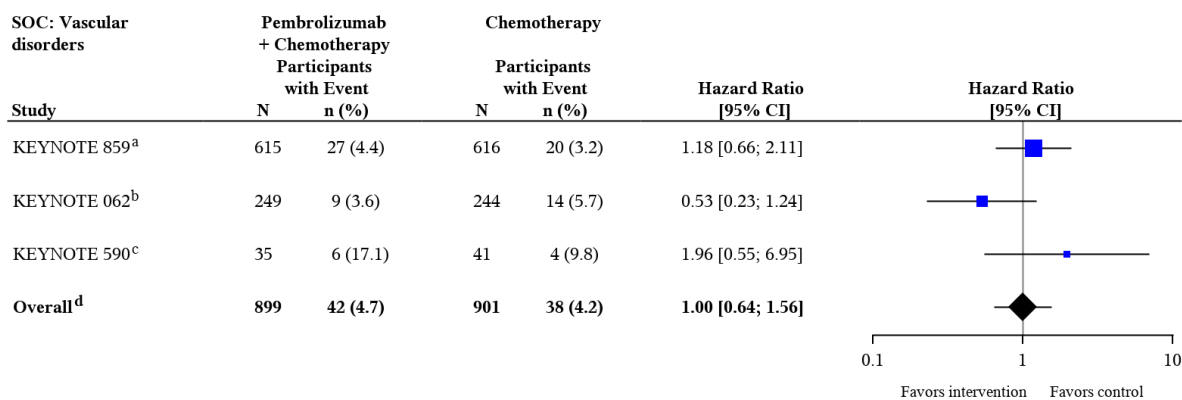
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-413: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Lungenembolie



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.997

Heterogeneity test, p-value: 0.200^e

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

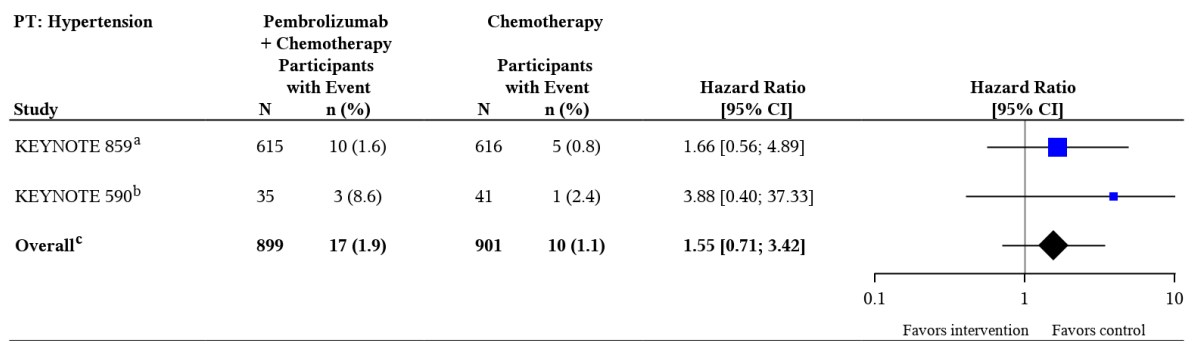
b: KEYNOTE 062 (Database Cutoff Date: 19APR2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

d: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

e: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-414: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) – SOC Gefäßerkrankungen



Test for overall effect on KEYNOTE 859 + KEYNOTE 062 + KEYNOTE 590, p-value: 0.272

Heterogeneity test, p-value: 0.522^d

Studies not fulfilling the incidence criteria do not appear on this forest plot.

a: KEYNOTE 859 (Database Cutoff Date: 22AUG2023): Based on Cox model with treatment as a covariate

b: KEYNOTE 590 (Database Cutoff Date: 09JUL2021): Based on Cox model with treatment as a covariate

c: Overall: Based on Cox model with treatment as a covariate and stratified by study

d: Heterogeneity test: Based on Cox model with treatment and study as covariates and treatment-by-study interaction (p-value of likelihood ratio test for interaction term)

Abbildung 4G-415: Forest Plot der Meta-Analyse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) - PT Hypertonie