Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL nach Versagen einer Behandlung mit BV

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.05.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 14
Abkürzungsverzeichnis ... 19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 23
4.2 Methodik ... 47
4.2.1 Fragestellung ... 47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 49
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 54
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 54
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 56
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 60
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 61
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte ... 61
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden ... 64
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 84
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 89
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 89
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 92

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 92
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 93
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 93
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 93
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 93
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 94
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 94
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 96
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 96
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 96
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 97
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 98
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 98
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 99
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 99
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 99
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 99
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 102
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 106
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 108
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 109
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 109
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 133
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.3.2 Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen ... 166
4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 192
4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 215
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 249
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 289
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 307
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 307
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 307
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 309
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 310
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 310
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 310
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 310
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 311
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 312

4.7 Referenzliste 314
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 339
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 344
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 354
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 395
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 414

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 50
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 52
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 53
Tabelle 4-4: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Studie KEYNOTE 087 67
Tabelle 4-5: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Dauer des Ansprechens für die Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205 69
Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205 74
Tabelle 4-7: Übersicht Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 087 77
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 90
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 94

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 94
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 95
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 95
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 95
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 97
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 98
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 98
Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 101
Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen ... 102
Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen ... 108
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen ... 109
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 110
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen ... 113
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen ... 114
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen ... 116
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen ... 118
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen ... 121
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen ... 123
Tabelle 4-39: Vorangegangene Therapien vor dem dritten Rezidiv (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen ... 130
Tabelle 4-40: Vorangegangene Therapien vor dem dritten Rezidiv (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen ... 132
Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen ... 134
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 135
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 136

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtüberleben (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 139
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 141
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 142
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 2 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 143
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 3 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 144
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 146
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 146
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 147
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 147
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Gesamtüberleben (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 148
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 151
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 2 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 152
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 3 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 153
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 154
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 154

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 155
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 155
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 156
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 157
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 157
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 158
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 158
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 159
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtüberleben (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen 160
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen 161
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen 163
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtüberleben (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen 164
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen 165
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen 166
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen 167
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 169
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 174

Tabelle 4-77: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) zu Woche 24 175
Tabelle 4-78: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) 176
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 178
Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 178
Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 180
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 185
Tabelle 4-83: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) 186
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) 187
Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 189
Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 189
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 25 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 191
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 191
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 193
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 196
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)– weitere Untersuchungen 200
Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)– weitere Untersuchungen 201
Tabelle 4-93: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) 201
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung der EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) 202

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 205

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 209

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 2)– weitere Untersuchungen 210

Tabelle 4-98: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) 210

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung der EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) 211

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 25 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 213

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 215

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 217

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 221

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 222

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 224

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 225

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 226

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Hospitalisierung (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 228

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 228

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 232

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 233

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 235

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 236

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 237
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Hospitalisierung (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 239
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen (Datenschnitt: 20. August 2015) 240
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen (Database Lock: 09. Februar 2016) 240
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 242
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen 244
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen 245
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Hospitalisierung (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen 246
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen 246
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen 247
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 250
Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Objektive Ansprechrate ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 251
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 252
Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 253
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 254
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 255
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 256

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 257
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 257
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 258
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 259
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 260
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 261
Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 262
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 263
Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 264
Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 264
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 265
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 266
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 267
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 268
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen 269
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 270

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Objektive Ansprechrate ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 272
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 273
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 274
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 274
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 275
Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 276
Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 277
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 277
Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 278
Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 279
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 280
Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 281
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 281
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 282

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 283
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 284
Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 284
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 285
Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 286
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 287
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen 288
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Objektive Ansprechrate ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 2015 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen 289
Tabelle 4-169: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 087 (Kohorte 1 + Kohorte 2) 291
Tabelle 4-170: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie Checkmate 205 (Kohorte B) 297
Tabelle 4-171: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten des GHSG Registers (Kohorte 1a + Kohorte 2b) 302
Tabelle 4-172: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 309
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 087 396
Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Checkmate 205 405
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 087 415
Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Checkmate 205 418

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT 106

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 (Datenschnitt: 27. Juni 2016) 140

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 (Datenschnitt: 25. September 2016) 140

Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 142

Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse 1) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 143

Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 2) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 144

Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 3) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 145

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 (Datenschnitt: 27. Juni 2016) 148

Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 (Datenschnitt: 25. September 2016) 149

Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 150

Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse 1) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 151

Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 2) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 152

Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 3) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 153

Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben des GHSG Registers – Kohorte 1a 160
Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung des GHSG Registers – Kohorte 1a 162
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben des GHSG Registers – Kohorte 2a 164
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung des GHSG Registers – Kohorte 2a 165
Abbildung 20: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 170
Abbildung 21: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 170
Abbildung 22: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 171
Abbildung 23: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 171
Abbildung 24: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 172
Abbildung 25: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 172
Abbildung 26: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 173
Abbildung 27: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 173
Abbildung 28: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 174
Abbildung 29: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für die Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 179
Abbildung 30: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 181
Abbildung 31: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 181
Abbildung 32: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 182
Abbildung 33: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 182
Abbildung 34: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 183

Abbildung 35: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 183

Abbildung 36: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 184

Abbildung 37: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 184

Abbildung 38: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 185

Abbildung 39: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für die Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 190

Abbildung 40: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 196

Abbildung 41: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 197

Abbildung 42: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 197

Abbildung 43: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 198

Abbildung 44: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 198

Abbildung 45: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 199

Abbildung 46: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 199

Abbildung 47: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 200

Abbildung 48: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 205

Abbildung 49: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 206

Abbildung 50: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 206

Abbildung 51: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 207

Abbildung 52: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 207

Abbildung 53: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 208

Abbildung 54: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 208

Abbildung 55: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 209

Abbildung 56: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 218

Abbildung 57: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 219

Abbildung 58: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 220

Abbildung 59: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 221

Abbildung 60: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 226

Abbildung 61: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 227

Abbildung 62: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 227

Abbildung 63: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 229

Abbildung 64: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 230

Abbildung 65: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 231

Abbildung 66: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 232

Abbildung 67: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 238

Abbildung 68: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 238
Abbildung 69: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 239
Abbildung 70: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 087 404
Abbildung 71: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie Checkmate 205 413

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Spezifisches unerwünschtes Ereignis)
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASaT	All Subjects as Treated
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BICR	Blinded Independent Central Review
BV	Brentuximab Vedotin
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (Zytotoxisch T-Lymphozyt-assoziierter Antigen-4)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CT	Computed Tomography (Computertomographie)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DBL	Database Lock
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	**Bedeutung**
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GHSG	German Hodgkin Study Group (Deutsche Hodgkin Studiengruppe)
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GVHD	Graft-versus-host disease (Graft-Versus-Host-Reaktion)
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Independent Radiological Review Committee
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IWG	International Working Group
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
NLPHL	Nodulär lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Remission (Partielle Remission)
PRO	Patient-Reported Outcome (Patienten-berichtetes Outcome)
PT	Preferred Term
q3w	Alle drei Wochen

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SZT	Stammzelltransplantation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Normwert)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom (HL). Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet „klassisches Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt“ umfasst zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

1) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen

2) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen

Beide Patientenpopulationen umfassen auch Patienten, die bereits vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine SZT erhalten hatten. Im Falle einer SZT nach dem Versagen einer Therapie mit BV handelt es sich dann um eine weitere SZT.

MSD folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt unter Berücksichtigung eigener Ergänzungen Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von einer auto-SZT, oder HDCT gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) als zVT für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, sowie Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3).

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*).

Datenquellen

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden muss. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht

durchgeführt werden, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht gezogen, sofern die Datenlage es zulässt. Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach Studien zur Durchführung eines historischen Vergleichs gesucht. Zunächst wurde nach randomisierten kontrollierten Studien gesucht, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab mit den vom G-BA definierten zVT darstellen. Da keine randomisierte kontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT nach geeigneten Studien für einen historischen Vergleich gesucht. Hierfür wurden die in Tabelle 4-A, Tabelle 4-B und Tabelle 4-C dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien verwendet.

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen:</u> • HDCT gefolgt von auto-SZT oder • HDCT gefolgt von allo-SZT <u>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen:</u> • Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien[a]	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität – Gesamtüberleben – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Ansprechraten • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E6

a: siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3.

allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm.

Suche nach Studien für den historischen Vergleich

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Studienintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion	Nicht E2
E3 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität – Gesamtüberleben – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Ansprechraten • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E3
E4 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien	Nicht E4
E5 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E5
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm.		

Tabelle 4-C: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Studienintervention	Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen: • HDCT gefolgt von auto-SZT oder • HDCT gefolgt von allo-SZT Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien[a]	Nicht E2
E3 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität – Gesamtüberleben – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Ansprechraten • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E3
E4 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien	Nicht E4
E5 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E5
a:siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom.		

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

Die Methodik der relevanten nicht randomisierten Studien werden mit Hilfe des TREND-Statements beschrieben (Anhang 4-E). Als primäre Informationsquelle werden die Studienberichte herangezogen. Es erfolgt ein Abgleich mit weiteren vorhandenen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen, Dokumente der Zulassungsbehörden [z. B. EPAR], andere Nutzenbewertungsverfahren). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und den weiteren vorhandenen Dokumenten werden diese dargestellt.

Die Studien werden anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren betrachtet. Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Insgesamt wurden zwei nicht randomisierte Studien für das in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchende Anwendungsgebiet identifiziert (KEYNOTE 087, Checkmate 205).

Die Studie KEYNOTE 087 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie mit zwei bewertungsrelevanten Kohorten (Kohorte 1 und Kohorte 2). Beide Kohorten untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-D entnommen werden.

Die Studie Checkmate 205 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie mit einer bewertungsrelevanten Kohorte (Kohorte B). Die Kohorte untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtstudienergebnisse dargestellt, da eine getrennte Auswertung nach diesen beiden Patientenpopulationen nicht publiziert vorliegt. Auf die Durchführung eines historischen Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 087 und der Studie Checkmate 205 wird verzichtet, da die Behandlungsdauer der Studie Checkmate 205 nicht bekannt ist. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-E entnommen werden.

Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien

(WHO Stratum A). Die Grundgesamtheit der für diese Fragestellung relevanten Studienpopulation betrug 13.033 HL Patienten. Insgesamt konnten 58 bewertungsrelevante Patienten identifiziert werden. Es wurden 50 Patienten mit einer auto-SZT (Kohorte 1a) und 8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie (Kohorte 2a) in der Vortherapie identifiziert. Beide Kohorten wurden retrospektiv gebildet und sind den Kohorten 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 ähnlich. Auf die Darstellung eines historischen Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 087 und den GHSG Daten wird verzichtet, da die relevanten Patienten des Registers nicht mit BV gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab vorbehandelt waren. Das liegt vor allem daran, dass BV erst seit 2012 in Europa zugelassen ist. Obwohl BV nicht Teil der Vortherapien war, ist anzunehmen, dass die große Anzahl an sehr intensiven Vorbehandlungen zu einer ähnlichen Palliativsituation wie in der Studie KEYNOTE 087 führte, so dass die Registerdaten den deutschen Versorgungskontext optimal abbilden. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-F entnommen werden.

Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Tabelle 4-D: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 087 (Kohorte 1 + Kohorte 2)

	Studie: KEYNOTE 087[a]					
	Kohorte 1[b]			Kohorte 2[c]		
Endpunkt	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Mortalität						
Gesamtüberleben	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	98,6 [90,2; 99,8]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
		Monat 12	98,6 [90,2; 99,8]		Monat 12	97,0 [88,4; 99,2]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[f]	69	19 (27,5)	13,7 [11,2; 13,7]	81	31 (38,3)	Not reached [7,6;-]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	77,0 [64,2; 85,7]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	66,7 [54,4; 76,3]
		Monat 12	58,2 [32,2; 77,2]		Monat 12	52,9 [39,5; 64,6]
Bestes Ansprechen[f]	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	69	51 (73,9)	[61,9; 83,7]	81	52 (64,2)	[52,8; 74,6]
Komplette Remission (CR)	69	15 (21,7)	[12,7; 33,3]	81	20 (24,7)	[15,8; 35,5]
Partielle Remission (PR)	69	36 (52,2)	[39,8; 64,4]	81	32 (39,5)	[28,8; 51,0]
Stabile Erkrankung	69	11 (15,9)	[8,2; 26,7]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]
Progression	69	5 (7,2)	[2,4; 16,1]	81	17 (21,0)	[12,7; 31,5]
Nicht auswertbar	69	2 (2,9)	[0,4; 10,1]	81	2 (2,5)	[0,3; 8,6]
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Erschöpfung	48	42,6 (28,8)	-17,6 (3,6)	54	37,0 (27,1)	-14,8 (3,9)
Übelkeit und Erbrechen	48	11,8 (19,4)	-6,6 (3,1)	54	5,9 (12,6)	-3,1 (2,0)
Schmerzen	48	27,1 (32,0)	-14,2 (3,9)	54	23,5 (27,0)	-13,0 (3,7)
Dyspnoe	48	28,5 (26,6)	-13,2 (4,4)	54	22,2 (25,1)	-11,7 (3,2)
Schlaflosigkeit	48	29,9 (27,7)	-11,1 (4,0)	54	30,9 (28,9)	-14,8 (3,6)
Appetitverlust	48	22,2 (27,8)	-13,9 (3,8)	54	9,9 (20,1)	-5,6 (2,8)
Verstopfung	48	15,3 (26,6)	-8,3 (3,5)	54	18,5 (28,0)	-11,1 (3,1)
Diarrhö	48	7,6 (15,7)	0,0 (3,3)	54	8,0 (18,2)	-3,7 (2,7)
Finanzielle Schwierigkeiten	48	33,3 (37,0)	-9,0 (4,4)	54	28,4 (33,3)	-8,6 (3,8)
B-Symptomatik	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Rückgang der B-Symptomatik[j]	69	22	21 (95,5)	81	26	25 (96,2)

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087[a]					
	Kohorte 1[b]			Kohorte 2[c]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	48	62,7 (23,1)	11,8 (3,8)	54	63,4 (20,7)	13,9 (2,8)
Körperliche Funktion	48	79,0 (19,9)	8,8 (2,4)	54	77,2 (21,5)	9,9 (2,8)
Rollenfunktion	48	69,4 (29,8)	15,3 (3,7)	54	69,8 (28,6)	14,5 (3,7)
Emotionale Funktion	48	66,5 (29,1)	15,6 (3,8)	54	76,7 (19,0)	9,3 (2,5)
Kognitive Funktion	48	81,6 (17,6)	2,4 (2,3)	54	86,7 (19,5)	5,6 (2,5)
Soziale Funktion	48	75,7 (27,1)	9,4 (3,7)	54	75,3 (26,6)	11,4 (3,7)
EuroQol-5D Woche 24	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Visuelle Analogskala	50	68,8 (17,6)	9,6 (2,3)	57	71,2 (18,4)	10,1 (2,6)
Unerwünschte Ereignisse						
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	69	68 (98,6)	0,3 [0,1; 1,3]	81	79 (97,5)	2,0 [0,4; 3,3]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	69	9 (13,0)	Not reached [-;-]	81	13 (16,0)	Not reached [-;-]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]	81	21 (25,9)	Not reached [48,1;-]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[k]	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]	81	11 (13,6)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen[k]	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[k]	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen[k]	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]	81	13 (16,0)	Not reached [48,1;-]
Augenerkrankungen[k]	69	6 (8,7)	Not reached [-;-]	81	8 (9,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[k]	69	41 (59,4)	21,1 [6,6; 39,1]	81	31 (38,3)	Not reached [38,9;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[k]	69	38 (55,1)	20,1 [9,6; -]	81	41 (50,6)	33,1 [15,0;-]
Leber- und Gallenerkrankungen[k]	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems[k]	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[k]	69	44 (63,8)	13,4 [9,1; 32,3]	81	41 (50,6)	35,6 [20,1;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[k]	69	8 (11,6)	Not reached [-;-]	81	7 (8,6)	Not reached [-;-]
Untersuchungen[k]	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]	81	22 (27,2)	Not reached [44,0;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[k]	69	12 (17,4)	Not reached [-;-]	81	14 (17,3)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[k]	69	33 (47,8)	38,4 [21,1; -]	81	23 (28,4)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[k]	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems[k]	69	23 (33,3)	Not reached [42,1; -]	81	17 (21,0)	Not reached [-;-]

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087[a]					
	Kohorte 1[b]			Kohorte 2[c]		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]
Psychiatrische Erkrankungen[k]	69	10 (14,5)	Not reached [-;-]	81	9 (11,1)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[k]	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	5 (6,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[k]	69	4 (5,8)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[k]	69	26 (37,7)	Not reached [32,4; -]	81	29 (35,8)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[k]	69	28 (40,6)	Not reached [32,0; -]	81	29 (35,8)	57,1 [43,3;-]
Gefäßerkrankungen[k]	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt[l]	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]	81	22 (27,2)	Not reached [48,1;-]
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse[l]	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[l]	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [48,1;-]
Hospitalisierung	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]
Hospitalisierung[m]	69	9 (13,0)	[6,1; 23,3]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließende Behandlung mit BV.
c: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließernder Behandlung mit BV eintrat.
d: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee gemäß IWG-Kriterien
g: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
h: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
i: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
j: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
k: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
l: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
m: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PR: Partial Remission; PT: Preferred Term; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte 1

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Von diesen ist bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung ein Patient verstorben (1,4 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 6 sowie zu Monat 12 beträgt jeweils 98,6 % (95 %-KI: [90,2; 99,8]).

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 13,7 Monate. Bei 19 Patienten (27,5 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,0 % (95 %-KI: [64,2; 85,7]) zu Monat 6 und bei 58,2 % (95 %-KI: [32,2; 77,2]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 51 (73,9 %) der 69 Patienten. Davon erreichten 15 Patienten (21,7 %) eine komplette Remission und 36 Patienten (52,2 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,7 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 8,7 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 34 Patienten (66,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 13 Patienten (25,5 %). Bei 11 Patienten (15,9 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 5 Patienten (7,2 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,9 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Finanzielle Schwierigkeiten ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 22 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 21 Patienten (95,5 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 68 (98,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 9 Patienten (13,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 18 Patienten (26,1 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 5 Patienten (7,2 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (44 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (41 Patienten [59,4 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (38 Patienten [55,1 %]).

Für 18 (26,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 1 Patient (1,4 %) berichtete ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 2 Patienten (2,9 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

In Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 traten bei 9 Patienten (13,0 %) Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Kohorte 2

Gesamtüberleben

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung zwei Patienten verstorben (2,5 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate beträgt 100 % (95 %-KI: [100,0; 100,0]) zu Monat 6 und 97,0 % (95 %-KI: [88,4; 99,2]) zu Monat 12.

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurde nicht erreicht. Bei 31 Patienten (38,3 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 66,7 % (95 %-KI: [54,4; 76,3]) zu Monat 6 und bei 52,9 % (95 %-KI: [39,5; 64,6]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 52 (64,2 %) der 81 Patienten. Davon erreichten 20 Patienten (24,7 %) eine komplette Remission und 32 Patienten (39,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,8 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens $\geq$ 3 Monate lag bei 31 Patienten (59,6 %) und für $\geq$ 6 Monate bei 9 Patienten (17,3 %). Bei 10 Patienten (12,3 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 17 Patienten (21,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,5 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 26 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 25 Patienten (96,2 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 79 (97,5 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 13 Patienten (16,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 21 Patienten (25,9 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 4 Patienten (4,9 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (41 Patienten [50,6 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41 Patienten [50,6 %]).

Für 22 (27,2 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 Patienten (2,5 %) berichteten ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 3 Patienten (3,7 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

In Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 traten bei 10 Patienten (12,3 %) Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

Tabelle 4-E: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie Checkmate 205 (Kohorte B)

	Studie: Checkmate 205[a]		
	Kohorte B[b]		
Endpunkt	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**
Mortalität			
Gesamtüberleben	80	3 (3,8)	Not reached [-;-]
	Rate[d] in % [95 %-KI]	Monat 6	98,7 [91,0; 99,8]
		Monat 12	n.a. [n.a.; n.a.]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[e]	80	24 (30,0)	10,0 [8,4; -]
	Rate[d] in % [95 %-KI]	Monat 6	76,9 [64,9; 85,3]
		Monat 12	n.a. [n.a.; n.a.]
Bestes Ansprechen[e]	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[f]**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	80	53 (66,3)	[54,8; 76,4]
Komplette Remission (CR)	80	7 (8,8)	[3,6; 17,2]
Partielle Remission (PR)	80	46 (57,5)	[45,9; 68,5]
Stabile Erkrankung	80	18 (22,5)	[13,9; 33,2]
Progression	80	6 (7,5)	[2,8; 15,6]
Nicht auswertbar	80	3 (3,8)	[0,8; 10,6]
Morbidität			
EORTC QLQ-C30 Woche 25 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	**N[g]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Erschöpfung	51	27,0 (28,9)	-9,8 (3,3)
Übelkeit und Erbrechen	51	4,4 (14,3)	-1,7 (2,2)
Schmerzen	51	18,4 (21,5)	-7,8 (3,6)
Dyspnoe	51	23,1 (30,0)	-6,8 (3,4)
Schlaflosigkeit	51	29,8 (32,2)	-4,9 (3,9)
Appetitverlust	51	21,8 (30,3)	-7,5 (3,6)
Verstopfung	51	11,6 (22,9)	-2,7 (4,0)
Diarrhö	51	10,7 (25,2)	-2,0 (3,1)
Finanzielle Schwierigkeiten	51	35,6 (36,1)	-5,4 (5,1)
B-Symptomatik	**N[c]**	**N[h]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Rückgang der B-Symptomatik[i]	80	18	16 (88,9)

Endpunkt	Studie: Checkmate 205[a] Kohorte B[b]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Woche 25 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	**N[g]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	51	65,2 (25,2)	9,4 (3,0)
Körperliche Funktion	51	77,6 (24,9)	7,1 (2,8)
Rollenfunktion	51	69,8 (33,1)	7,1 (3,1)
Emotionale Funktion	51	78,1 (21,6)	5,7 (2,9)
Kognitive Funktion	51	87,1 (17,9)	-1,0 (2,8)
Soziale Funktion	51	72,7 (28,6)	4,8 (3,8)
EuroQol-5D Woche 33	**N[g]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Visuelle Analogskala	44	62,0 (30,0)	18,0 (n.a.)
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	80	79 (98,8)	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	80	20 (25,0)	n.a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	80	33 (41,3)	n.a.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[j,k]	80	17 (21,3)	n.a.
Herzerkrankungen[j,k]	80	8 (10,0)	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[j,k]	80	5 (6,3)	n.a.
Endokrine Erkrankungen[j,k]	80	14 (17,5)	n.a.
Augenerkrankungen[j,k]	80	13 (16,3)	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[j,k]	80	51 (63,8)	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[j,k]	80	54 (67,5)	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen[j,k]	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems[j,k]	80	3 (3,8)	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[j,k]	80	61 (76,3)	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[j,k]	80	18 (22,5)	n.a.
Untersuchungen[j,k]	80	39 (48,8)	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[j,k]	80	22 (27,5)	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[j,k]	80	35 (43,8)	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[j]	80	8 (10,0)	n.a.

Endpunkt	Studie: Checkmate 205[a] Kohorte B[b]		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Nervensystems[j,k]	80	31 (38,8)	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen[j,k]	80	12 (15,0)	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[j,k]	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[j,k]	80	5 (6,3)	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[j,k]	80	44 (55,0)	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[j,k]	80	40 (50,0)	n.a.
Gefäßerkrankungen[j,k]	80	14 (17,5)	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.a.	n.a.	n.a.
Hospitalisierung	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[e]
Hospitalisierung[l]	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Behandlung mit BV.
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee gemäß IWG-Kriterien
f: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
g: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
h: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
i: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
j: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
k: DBL für die unerwünschten Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse: 09. Februar 2016
k: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
l: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DBL: Database Lock; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; n.a.: not available; PR: Partial Remission; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte B

Gesamtüberleben

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erzielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung drei Patienten verstorben (3,8 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht

erreicht. Die Überlebensrate beträgt 98,7 % (95 %-KI: [91,0; 99,8]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor.

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,0 Monate. Bei 24 Patienten (30,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 76,9 % (95 %-KI: [64,9; 85,3]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 53 (66,3 %) der 80 Patienten. Davon erreichten 7 Patienten (8,8 %) eine komplette Remission und 46 Patienten (57,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,1 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 7,8 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 38 Patienten (71,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 14 Patienten (26,4 %). Bei 18 Patienten (22,5 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 6 Patienten (7,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 3 Patienten (3,8 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 25 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 18 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 16 Patienten (88,9 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 1,9 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (LQ), Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 33 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 79 (98,8 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 20 Patienten (25,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 33 Patienten (41,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 3 Patienten (3,8 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (61 Patienten [76,3 %]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (54 Patienten [67,5 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (51 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (44 Patienten [55,0 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (40 Patienten [50,0 %]).

Für die Studie Checkmate 205 werden keine Ergebnisse für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sowie für die Hospitalisierungen berichtet, da für diese Endpunkte keine Ergebnisse verfügbar sind.

Ergebnisse des GHSG Registers

Tabelle 4-F: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten des GHSG Registers (Kohorte 1a + Kohorte 2b)

	Studie: GHSG Register[a]					
	Kohorte 1a[b]			Kohorte 2a[c]		
Endpunkt	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Mortalität						
Gesamtüberleben	50	31 (62,0)	33,2 [20,9; 61,9]	8	7 (87,5)	27,1 [1,8; 68,1]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	91,8 [84,2; 99,5]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	62,5 [29,0; 96,0]
		Monat 12	69,4 [56,5; 82,3]		Monat 12	62,5 [29,0; 96,0]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[f]	50	43 (86,0)	10,8 [8,6; 15,5]	8	8 (100,0)	7,7 [1,4; 20,6]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	77,6 [65,9; 89,2]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	50,0 [15,4; 84,6]
		Monat 12	44,9 [31,0; 58,8]		Monat 12	50,0 [15,4; 84,6]
Bestes Ansprechen[f]	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	50	15 (30,0)	[17,9; 44,6]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Komplette Remission (CR)	50	11 (22,0)	[11,5; 36,0]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Partielle Remission (PR)	50	4 (8,0)	[2,2; 19,2]	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Stabile Erkrankung	50	1 (2,0)	[0,1; 10,6]	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Progression	50	16 (32,0)	[19,5; 46,7]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Nicht auswertbar	50	18 (36,0)	[22,9; 50,8]	8	2 (25,0)	[3,2; 65,1]
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Erschöpfung	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Übelkeit und Erbrechen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schmerzen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dyspnoe	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schlaflosigkeit	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Appetitverlust	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Verstopfung	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Diarrhö	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Finanzielle Schwierigkeiten	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
B-Symptomatik	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Rückgang der B-Symptomatik[j]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Endpunkt	Studie: GHSG Register[a]					
	Kohorte 1a[b]			Kohorte 2a[c]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Körperliche Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Rollenfunktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Emotionale Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kognitive Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Soziale Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
EuroQol-5D Woche 24	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Visuelle Analogskala	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Unerwünschte Ereignisse						
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	**N[k]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[k]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	12	11 (91,7)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	12	n.a.	n.a.	3	n.a.	n.a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	12	11 (91,7)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	12	n.a.	n.a.	3	n.a.	n.a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[l]	12	9 (75,0)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Herzerkrankungen[l]	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Endokrine Erkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Augenerkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[l]	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen[l]	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[l]	12	2 (16,7)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Untersuchungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.

Endpunkt	Studie: GHSG Register[a]					
	Kohorte 1a[b]			Kohorte 2a[c]		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N[d,k]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[d,l]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]
Psychiatrische Erkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Gefäßerkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt[m]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse[m]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[m]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hospitalisierung	N[n]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]	N[n]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]
Hospitalisierung[o]	3	3 (100,0)	n.a.	0	0 (0,0)	n.a.

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv oder Therapieversagen nach mindestens drei vorherigen Therapielinien einschließlich BV.
c: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv oder Therapieversagen nach mindestens drei vorherigen Therapielinien einschließlich BV eintrat.
d: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Auswertung durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt auf der Grundlage der Ergebnisse der Re-Staging CT-Aufnahmen gemäß GHSG-Kriterien
g: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
h: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
i: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
j: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
k: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. Für nur eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten wurden unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).
l: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
m: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
n: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. Für nur eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten wurden Hospitalisierungen gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von Hospitalisierungen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über Hospitalisierungen müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).
o: Es sind alle Hospitalisierungen enthalten, die in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden und die nach dem Datum der 3. Progression von HL aufgetreten sind.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GHSG: German Hodgkin Study Group; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; n.a.: not available; PR: Partial Remission; SD: Stadard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte 1a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 31 Patienten verstorben (62,0 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 33,2 Monate. Die Überlebensrate beträgt 91,8 % (95 %-KI: [84,2; 99,5]) zu Monat 6 und 69,4 % (95 %-KI: [56,5; 82,3]) zu Monat 12.

Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,8 Monate. Bei 43 Patienten (86,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,6 % (95 %-KI: [65,9; 89,2]) zu Monat 6 und bei 44,9 % (95 %-KI: [31,0; 58,8]) zu Monat 12.

Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 15 Patienten (30,0 %). Davon erreichten 11 Patienten (22,0 %) eine komplette Remission und 4 Patienten (8,0 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei einem Patienten (2,0 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 16 Patienten (32,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 18 Patienten (36,0 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QL-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Für 11 (91,7 %) der Patienten mit einer auto-SZT in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 11 Patienten (91,7 %) berichteten ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (9 Patienten [75,0 %]). Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben. In Kohorte 1a des GHSG Registers wurde für 3 Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für

Unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Bei allen 3 Patienten (100,0 %) traten Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Kohorte 2a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 7 Patienten verstorben (87,5 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 27,1 Monate. Die Überlebensrate beträgt jeweils 62,5 % (95 %-KI: [29,0; 96,0]) zu Monat 6 sowie zu Monat 12.

Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 7,7 Monate. Bei 8 Patienten (100,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt jeweils bei 50,0 % (95 %-KI: [15,4; 84,6]) zu Monat 6 sowie zu Monat 12.

Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 3 Patienten (37,5 %). Bei allen drei Patienten handelte es sich um eine komplette Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei keinem Patienten lag eine stabile Erkrankung vor während bei 3 Patienten (37,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (25,0 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Für 2 (66,7 %) der Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 Patienten (66,7 %) berichteten ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (2 Patienten [66,7 %]).

Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben. In Kohorte 2a des GHSG Registers wurde für keinen Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für Unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Jährlich erleben in Deutschland mehr als 60% der Patienten mit klassischem HL ein Fortschreiten ihrer Erkrankung nach einer Drittlinien-Behandlung mit BV (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Patienten mit klassischem HL haben nach Drittlinienbehandlung ein mittleres Alter von 39 Jahren. Gut 30 % versterben innerhalb eines Jahres. Bei nahezu allen Patienten mit klassischem HL liegen Alterationen des PD-L1/PD-L2 Genorts auf Chromosom 9p24.1 vor, dem spezifischen Angriffsort von Pembrolizumab. In diesem speziellen, weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind nach unseren Informationen in der näheren Zukunft keine Daten mit höherer Evidenzstufe zu erwarten. MSD reicht mit der einarmigen Zulassungsstudie KEYNOTE 087 somit den Nachweis der besten verfügbaren Evidenzstufe ein.

In der Studie KEYNOTE 087 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, über einen Zeitraum von 11,3 Monaten (Kohorte 1) bzw. 10,6 Monate (Kohorte 2) untersucht. Der Zusatznutzen ergibt sich, da umfassende Daten zu allen vier AMNOG relevanten Dimensionen für diese seltene und lebensbedrohliche Erkrankung zur Verfügung stehen:

- Nach 12 Monaten leben unter Pembrolizumab noch 147 von 150 Patienten, das sind 98 % der Patienten. Ein Ergebnis, dass im deutschen Versorgungskontext bis dato noch nie erreicht wurde.

- Ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde bei einem Viertel der Patienten beobachtet. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar: nur 9 der 150 Patienten mussten die Studien wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen.

- Für 14 der 15 EORTC QLQ-C30 Symptom- bzw. Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik bzw. Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

- Die zu Studienbeginn vorhandene B-Symptomatik, die zu den typischen patientenrelevanten Krankheitssymptomen von HL Patienten zählt, war bei 46 von 48 Patienten nicht mehr nachweisbar.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Pembrolizumab bei Erwachsenen mittels bestverfügbarer Evidenz ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Mit Pembrolizumab ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar, für die trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt sind.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) im Vergleich zur zVT bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL. Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet „klassisches HL bei Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt“ umfasst zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

1) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen

2) Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen

Beide Patientenpopulationen umfassen auch Patienten, die bereits vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine SZT erhalten hatten. Im Falle einer SZT nach dem Versagen einer Therapie mit BV handelt es sich dann um eine weitere SZT.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt unter Berücksichtigung eigener Ergänzungen HDCT gefolgt von einer auto-SZT, oder HDCT gefolgt von einer allo-SZT als zVT für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen, sowie Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3) (1, 2).

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) (3).

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden muss. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein historischer Vergleich in Betracht gezogen, sofern die Datenlage es zulässt. Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG (4) dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird sowohl nach direkt vergleichenden Studien als auch nach Studien zur Durchführung eines historischen Vergleichs gesucht.

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SCT nicht in Frage kommt. Die Prüfintervention ist eine Monotherapie mit Pembrolizumab, welche gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden muss (5, 6). MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt unter Berücksichtigung der Ergänzungen HDCT gefolgt von einer auto-SZT, oder HDCT gefolgt von einer allo-SZT als zVT für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen und Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien für Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3) (1, 2). Eine Einschränkung der Suchstrategie mittels RCT Filter erfolgt nicht, da keine RCT im Forschungs- und Entwicklungsprogramm von Pembrolizumab vs. der zVT vorgesehen war. Während des Screening-Prozesses erfolgt die Selektion nach Studientyp. Es werden randomisierte kontrollierte Studien, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichten, eingeschlossen. Diese pro-forma Suche stellt sicher, dass die formalen Vorraussetzungen für eine frühe Nutzenbewertung erfüllt sind. Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum wird nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden kann. Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-1).

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

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (5, 6)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	<u>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen:</u> • HDCT gefolgt von auto-SZT oder • HDCT gefolgt von allo-SZT <u>Patienten nach Versagen einer Therapie BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen:</u> • Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien[a]	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität – Gesamtüberleben – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Ansprechraten • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E6
a: siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3 allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm.		

Suche nach Studien für den historischen Vergleich

Da keine randomisierte kontrollierte Studie vs. der zVT identifiziert werden konnte, bietet sich keine Grundlage für direkte oder adjustierte indirekte Vergleiche. Folglich wird sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT nach geeigneten Studien für einen historischen Vergleich gesucht. Es wird sowohl eine Suche nach relevanten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel als auch eine Suche nach relevanten Studien zu der zVT durchgeführt. Während des Screening-Prozesses erfolgt die Selektion nach Studientyp. Es werden randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien sowie retrospektive Studien berücksichtigt. Die Begründung für die Wahl der Patientenpopulation, der patientenrelevanten Endpunkte und des Publikationstyps entspricht jener für den direkten Vergleich. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für den historischen Vergleich sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Studienintervention	Pembrolizumab-Monotherapie 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (5, 6)	Nicht E2
E3 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität – Gesamtüberleben – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Ansprechraten • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E3
E4 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien	Nicht E4
E5 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E5
auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm.		

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.	Nicht E1
E2 Studienintervention	<u>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen:</u> • HDCT gefolgt von auto-SZT oder • HDCT gefolgt von allo-SZT <u>Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen:</u> • Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien[a]	Nicht E2
E3 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: • Mortalität – Gesamtüberleben – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung – Ansprechraten • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Nicht E3
E4 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien	Nicht E4
E5 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E5

a: siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation (Hodgkin-Lymphom), Intervention (Pembrolizumab) und der notwendigen Vortherapie gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab (Brentuximab Vedotin) aufgebaut. Eine Einschränkung der Suchstrategie mittels RCT Filter erfolgte nicht, da keine RCT im Forschungs- und Entwicklungsprogramm von Pembrolizumab vs. der zVT vorgesehen war. Während des Screening-Prozesses erfolgte die Selektion nach randomisierten kontrollierten Studien. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wurde die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation (Hodgkin-Lymphom), Intervention (Pembrolizumab) und der notwendigen Vortherapie gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab (Brentuximab Vedotin) aufgebaut. Die Suchstrategie wurde nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt. Während des Screening-Prozesses erfolgte die Selektion nach Studientyp. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien sowie retrospektive Studien berücksichtigt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wurde die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 dokumentiert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation (Hodgkin-Lymphom minus Non-Hodgkin-Lymphom) und der notwendigen Vortherapie gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab (Brentuximab Vedotin) aufgebaut. Die Suchstrategie wurde nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt. Während des Screening-Prozesses erfolgte die Selektion nach Studientyp. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, Beobachtungsstudien sowie retrospektive Studien berücksichtigt. Es wurden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache

vorgenommen. Für die Suchen in den Datenbanken wurde die Plattform OVID verwendet. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal. Die Suchstrategien für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Blöcken getrennt nach Indikation (Hodgkin-Lymphom) und Intervention (Pembrolizumab) aufgebaut. Die Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund enthält dagegen nur den Block mit den Begriffen zur Intervention. Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Das Ergebnis der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal. Die Suchstrategien für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Blöcken getrennt nach Indikation (Hodgkin-Lymphom) und Intervention (Pembrolizumab) aufgebaut. Die Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund enthält dagegen nur den Block mit den Begriffen zur Intervention. Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Das Ergebnis der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 dokumentiert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal. Die Suchstrategien für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Blöcken getrennt nach Indikation (Hodgkin-Lymphom) und notwendiger Vortherapie gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab (Brentuximab Vedotin) aufgebaut. Die Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund enthält dagegen nur den Block mit den Begriffen zu Brentuximab Vedotin. Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Das Ergebnis der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: 1.) Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierter Publikationen, 2.) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die durch die Studienregistersuchen identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien, wurden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die

Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen nicht randomisierten Interventionsstudien erfolgte mit Hilfe des TREND-Statements (Item 1 bis 13). Falls verfügbar wurden als primäre Informationsquelle die Studienberichte/-protokolle betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit weiteren vorhandenen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen, Dokumente der Zulassungsbehörden [z. B. EPAR], andere Nutzenbewertungsverfahren). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und den weiteren vorhandenen Dokumenten werden diese dargestellt. Die TREND-Statements inkl. Patientenfluss sind im Anhang 4-E hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien sowie des GHSG Registers werden, soweit vorhanden, anhand folgender demographischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Hautfarbe, Region, histologischer Subtyp, ECOG-Leistungsstatus, Anzahl der vorherigen Therapielinien, Art des Rückfalls (refraktär/rezidivierend), Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte, Zeit nach SZT bis Rückfall (nur für Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 und Kohorte 1a des GHSG Registers) bzw. Zeit seit letzter SZT bis zur ersten Folgetherapie (nur für Kohorte B der Studie Checkmate 205), Vorliegen großer Lymphknotenpakete, B-Symptome zu Studienbeginn, Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn, Hämoglobin-Ausgangswert, Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung, Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangen Therapie bis zur Studienmedikation (nur für Kohorte 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 und Kohorte B der Studie Checkmate 205), Anwendung von BV in der Vorgeschichte und Krankheitsstadium. Für die Studienpopulation des GHSG Registers werden außerdem alle vorherigen Therapien (Erst-, Zweit- und Drittlinientherapien) dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Unerwünschte Ereignisse sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV *(Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen)* patientenrelevant (3) .

Die in den Studien berichteten Endpunkte werden den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet und vergleichend beschrieben. In den Studien berichtete präspezifizierte Endpunkte, die mit den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind, werden ergänzend im jeweiligen Ergebnisabschnitt des Endpunkts dargestellt und in diesem Kontext diskutiert.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (7). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[…] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung […]“, da sich „[…] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung […] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen […]“ können (8). Bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Daher stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar.

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (9) und EQ-5D (10).

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen, darunter auch maligne Lymphome, bestätigt wurde (9, 11-13). Er umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf verschiedene Fragen zu fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), acht Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala „Globaler Gesundheitsstatus/LQ“ zusammengefasst werden. Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß SGB V betrachtet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus/LQ bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (14).

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (15). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der visuellen Analogskala (VAS). Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum

Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (16).

Neben der Darstellung der Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 erfolgt eine Auswertung der B-Symptomatik. Bei ca. 40 % der HL Patienten treten sogenannte B-Symptome auf. Diese sind für die Einteilung der Krankheitsstadien relevant. Zu den B-Symptomen beim HL gehören Fieber über 38°C, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten (17). Das Auftreten von B-Symptomen wird als prognostisch ungünstig gewertet, so dass diese für die Therapiewahl berücksichtigt werden müssen. B-Symptome sind für den Patienten spürbar belastend und sind daher auch als patientenrelevant zu betrachten. Es wird sowohl die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen als auch die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik berichtet.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung berichteten unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (18). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen dargestellt. Darüber hinaus wird der Endpunkt Hospitalisierung dargestellt. Das Auftreten von Hospitalisierungen beeinträchtigt den Patienten und seine Angehörigen unmittelbar und ist daher patientenrelevant.

Folgende Spezifische unerwünschte Ereignisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet (soweit verfügbar):

- Unerwünschte Ereignisse nach SOC: Für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen werden einzelne SOC (kodiert nach MedDRA) betrachtet. Auf Basis der Häufigkeiten wird die Patientenrelevanz der einzelnen SOC bestimmt.

- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI): Diese umfassen Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5). AEOSI sind Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Sie dienen der Signaldetektion im Rahmen des klinischen Entwicklungsprograms.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Analysepopulationen

Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte als auch der Sicherheitsendpunkte der Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 basieren auf den Daten aller in die Studien eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (ASaT-Population). Die Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert für die Studien KEYNOTE 087 und Checkmate 205 auf den Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten (ASaT-Population) und die sowohl zu Studienbeginn als auch mindestens ein nachfolgendes PRO-Assessment abgeschlossen haben.

Die Analysepopulation des GHSG Registers für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ergibt sich aus den Selektionskriterien: Bei allen 12.584 HL Patienten in den GHSG Erstlinienstudien HD7 bis HD15 mit Nachbeobachtungsdaten sowie bei allen 449 rezidivierenden HL Patienten in den GHSG Studien HDR1 und HDR2 wurde geprüft, ob ein drittes Rezidiv aufgetreten ist. Diese Suche in der GHSG-Datenbank identifizierte 85 Patienten mit mindestens 3 Tumor-bezogenen Ereignissen. Eine gründliche Untersuchung und Entnahme aller verfügbaren schriftlichen und elektronischen Dokumente führte zum Ausschluss von 16 Patienten, deren drittes Rezidiv ein nodulär lymphozyten-prädominantes HL (NLPHL) (3 Patienten) war oder deren drei Rezidive nicht alle drei als klassisches HL bestätigt werden konnten. Aus den 69 Patienten konnten 58 bewertungsrelevante Patienten identifiziert werden. Es wurden zwei Kohorten gebildet, die bis auf die Vortherapie mit BV identisch zu Kohorte 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 sind und somit die Versorgungssituation in Deutschland vor Zulassung von Pembrolizumab abbilden. Es wurden 50 Patienten mit einer auto-SZT (Kohorte 1a) und 8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie (Kohorte 2a) in der Vortherapie identifiziert.

Auswertungsmethoden

Da sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT einarmige Studien bzw. Registerdaten vorliegen, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse lediglich deskriptiv. Dem Abschnitt 4.2.5.6 kann entnommen werden, wieso auf die Darstellung historischer Vergleiche verzichtet wird. Soweit für die einarmigen Studien Daten verfügbar waren, wurden die Endpunkte folgendermaßen ausgewertet:

Gesamtüberleben

In der Studie KEYNOTE 087 ist das Gesamtüberleben definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt

vom 25. September 2016 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. In der Studie Checkmate 205 ist das Gesamtüberleben definiert als der Zeitraum von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Tages an dem sie am Leben waren, zensiert. Im GHSG Registers ist das Gesamtüberleben definiert als der Zeitraum ab dem Datum der dritten Progression des HL bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten ohne dokumentierten Tod, wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Tages an dem sie am Leben waren, zensiert.

Die Kurven für das Gesamtüberleben werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Folgende Statistiken werden präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall (KI) (wenn Median erreicht ist), Raten zu den Monaten 3, 6, 9, 12, 24 und 36 aus der Kaplan-Meier-Schätzung. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat.

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

In der Studie KEYNOTE 087 ist das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Weitere Zensierungsregeln können Tabelle 4-4 entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) bzw. durch ein unabhängiges Review Komitte unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln (Sensitivitätsanalyse 2 und 3) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe auch Tabelle 4-6). In der Studie Checkmate 205 ist das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie keine Krankheitsbewertung hatten und nicht gestorben sind, wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns zensiert. Patienten, bei denen keine Progression dokumentiert wurde und die eine neue Antikrebsbehandlung gestartet haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der neuen Antikrebsbehandlung bzw. am Tag des Beginns der neuen Antikrebsbehandlung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe auch Tabelle 4-6). Im GHSG Registers ist das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung definiert als der Zeitraum (in Monaten) ab dem Datum der dritten Progression des HL bis zur ersten Dokumentation einer weiteren

Krankheitsprogression. Diese ist definiert als das Datum der Diagnose der refraktären Erkrankung, des Rückfalls oder des Todes unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod) wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch einen lokalen Prüfarzt oder einen GHSG Studienarzt auf der Grundlage der Ergebnisse der Re-Staging CT-Aufnahmen gemäß GHSG-Kriterien (20).

Die Kurven für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Folgende Statistiken werden präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI (wenn Median erreicht ist), Raten zu den Monaten 3, 6, 9, 12, 24 und 36 aus der Kaplan-Meier-Schätzung. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat.

Tabelle 4-4: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Studie KEYNOTE 087

Situation	**Primäranalyse**	**Sensitivitätsanalyse 1**	**Sensitivitätsanalyse 2**
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat noch nicht begonnen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung
Keine Progression und kein Tod; Patient erhält eine SZT im Anschluss an das Ansprechen auf Pembrolizumab	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der SZT	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der SZT	Zensiert zum Zeitpunkt der SZT
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat begonnen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der neuen Antikrebsbehandlung	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor der neuen Antikrebsbehandlung	Progression zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung
Progression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes
Progression oder Tod dokumentiert nach ≤ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes
Keine Progression und kein Tod und Lost to follow-up nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Zensiert zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Progression zum Zeitpunkt des Lost to follow-up
SZT: Stammzelltransplantation.			

Bestes Ansprechen

In der Studie KEYNOTE 087, Checkmate 205 sowie im GHSG Register ist die Objektive Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission. Die Komplette Remission ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission und die Partielle Remission ist definiert als Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission. Die Stabile Erkrankung ist definiert als Anteil der Patienten, die weder eine komplette oder partielle Remission noch eine Progression hatten. Die Progression ist definiert als Anteil der Patienten mit einer Progression. Nicht auswertbar ist definiert als Anteil der Patienten für die das beste Ansprechen nicht ausgewertet werden kann. Für die Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205 erfolgt die Auswertung der Objektiven Ansprechrate, der Kompletten Remission, der Partiellen Remission, der Stabilen Erkrankung, der Progression sowie der Kategorie „nicht auswertbar“ durch ein unabhängiges Review

Komitee (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). Für den GHSG Register erfolgt die Auswertung durch einen lokalen Prüfarzt oder einen GHSG-Studienarzt gemäß GHSG-Kriterien (20).

Für die einzelnen Endpunkte Objektive Ansprechrate, Komplette Remission, Partielle Remission, Stabile Erkrankung, Progression sowie die Kategorie „nicht auswertbar“ wird die Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Zusätzlich wird ein exaktes KI nach Clopper-Pearson für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben (21).

Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

In der Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205 wird die Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens anhand der Patienten ausgewertet, die eine komplette oder partielle Remission gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) hatten. Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Remission. Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum von der ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Remission bis zur ersten dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Die Zensierungsregeln können Tabelle 4-5 entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1). Die Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens sind in der Teilmenge der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission für das GHSG-Koordinationszentrum nicht verfügbar.

Für die Endpunkte Dauer des Ansprechens sowie Zeit bis zum Ansprechen wird eine zusammenfassende Statistik einschließlich Anzahl der Patienten mit Ansprechen, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite dargestellt. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. In dieser Analyse sind nur Patienten mit kompletter oder partieller Remission enthalten. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat. Es wird außerdem die Anzahl der Patienten inkl. Prozentangaben mit einem Ansprechen nach ≥ 3 Monaten bzw. ≥ 6 Monaten dargestellt.

Tabelle 4-5: Zensierungsregeln für die Auswertung des Endpunkts Dauer des Ansprechens für die Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205

Situation	**Zeitpunkt der Progression oder der Zensierung**	**Ergebnis**
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat noch nicht begonnen	Letzte Krankheitsbewertung	Zensiert (kein Ereignis)
Keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung hat begonnen	Letzte Krankheitsbewertung vor dem Start der neuen Antikrebsbehandlung	Zensiert (kein Ereignis)
Progression oder Tod dokumentiert nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Krankheitsbewertungen[a]	Letzte Krankheitsbewertung vor ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen	Zensiert (kein Ereignis)
Progression oder Tod dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung[a]	Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder des Todes	Ende des Ansprechens (Ereignis)
a: Diese Zensierungsregel liegt nur für die Studie KEYNOTE 087 vor.		

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205 wird für die Auswertung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede Subskala des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie für die EQ-5D VAS die Veränderung zu Studienbeginn deskriptiv dargestellt. Die beobachteten Daten werden ohne Imputation fehlender Werte präsentiert. Es wird der Mittelwert und die Standardabweichung zu Studienbeginn und der Mittelwert und die Standardabweichung zu Woche 24 (KEYNOTE 087) bzw. Woche 25/Woche 33 (Checkmate 205) sowie die mittlere Änderung zu Studienbeginn inklusive Standardfehler angegeben.

Zusätzlich wird für die Studie KEYNOTE 087 die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für jede Subskala des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie für die EQ-5D VAS dargestellt. Die Auswertung der Krankheitssymptomatik und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist definiert als Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung und beruht auf der Annahme der nicht-informativen Zensierung. Die Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. Patienten ohne Baseline-Werte werden an Tag 1 zensiert (sprich zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 wird die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt. Für die EQ-5D VAS wird die Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 5 bzw. 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt. Die Kurven für die Veränderung werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Folgende Statistiken werden präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis

zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI (wenn Median erreicht ist) aus der Kaplan-Meier-Schätzung. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat. Für die Studie Checkmate 205 lag diese Auswertung nicht vor.

In der Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205 wird der Endpunkt vollständiger Rückgang der B-Symptomatik dargestellt. Der Endpunkt ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen. Für die Darstellung des Endpunktes „Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik“ wird die Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn angegeben. Für Patienten mit vollständigem Rückgang der B-Symptomatik während der Behandlungszeit werden folgende Statistiken präsentiert: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Quartile (Q1 und Q3). Die verwendete Zeiteinheit ist Monat. Für die Studie KEYNOTE 087 wird außerdem der Endpunkt Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen dargestellt. Der Endpunkt ist definiert als Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis zu dem keine B-Symptome vorlagen und dem frühestens Datum, zu dem mindestens eines der drei B-Symptome auftrat. Die Kurven für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Folgende Statistiken werden präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI (wenn Median erreicht ist), Raten zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 Monaten aus der Kaplan-Meier-Schätzung. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat. Die Gesamtzahl der in den Tabellen präsentierten Patienten ist die Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und unter Risiko stehen neue B-Symptome zu entwickeln. Patienten die keine neuen B-Symptome nach der ersten Studienmedikation hatten, wurden zur letzten Erfassung der B-Symptome zensiert. Für die Studie Checkmate 205 lag diese Auswertung nicht vor.

Für den GHSG Register wurden keine Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden auch nicht routinemäßig erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie KEYNOTE 087 wird der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse operationalisiert als die Zeit von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten Ereignisses. Es werden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 19.0) kodiert (22). Die

MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“ und „Progression eines malignen Neoplasmas“, die nicht im Zusammenhang mit dem Medikament stehen, werden wie im Studienbericht aus der Auswertung von unerwünschten Ereignissen ausgeschlossen. Folgende Zensierungsregeln wurden bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse verwendet: Für Unerwünschte Ereignisse Zensierung 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod und für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Zensierung 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis oder Tod. In der Studie Checkmate 205 wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 18.0) kodiert (23). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Im GHSG Register wurden nur für eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten oder anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias). Es sind alle unerwünschten Ereignisse enthalten, die nach dem Datum der 3. Progression von HL aufgetreten sind.

Die Kurven für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Folgende Statistiken werden präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI (wenn Median erreicht ist). Die verwendete Zeiteinheit ist Monat.

Der Endpunkt Hospitalisierung enthält alle Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage bezüglich schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nachbeobachtet. Hospitalisierungen, die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen. Dieser Endpunkt ist für die Studie Checkmate 205 nicht verfügbar. Im GHSG Register wurde nur für eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten Hospitalisierungen gesammelt und in medizinischen Berichten oder anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von Hospitalisierungen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über Hospitalisierungen müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias). Es sind alle Hospitalisierungen enthalten, die in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden und die nach dem Datum der 3. Progression von HL aufgetreten sind.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wird die Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Zusätzlich wird für die Studie KEYNOTE 087 ein exaktes KI nach Clopper-Pearson für den Anteil der Patienten mit Ereignis angegeben (21).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da jeweils nur eine einarmige Studie zum zu bewertenden Arzneimittel wie auch für die zVT vorliegt. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen der Auswertung der KEYNOTE 087 und Checkmate 205 werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Komplette Remission, Partielle Remission, Stabile Erkrankung, Progression sowie für die Kategorie „nicht auswertbar“ durchgeführt. Außerdem werden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen durchgeführt. Ziel der Sensitivitätsanalysen ist die Überprüfung der Robustheit der Studienergebnisse in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Verblindung des Endpunktbeurteilers sowie der unterschiedlichen Zensierungsregeln. Die Tabelle 4-6 zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Die Ergebnisse der jeweiligen Sensitivitätsanalyse werden im Abschnitt 4.3.2.3.3 unter den betreffenden Endpunkten berichtet.

Tabelle 4-6: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der Studie KEYNOTE 087 und Checkmate 205

Endpunkt	**Primäranalyse**	**Sensitivitätsanalyse**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee[a] gemäß IWG-Kriterien	1) Auswertung durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien[b] (Sensitivitätsanalyse 1) 2) Auswertung durch ein unabhängiges Review Committe[a] gemäß IWG-Kriterien unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln[b]: • Analyse mit Zensierung zur letzten Krankheitsbewertung ohne Progression, wenn Progression oder Tod nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen dokumentiert wird (Sensitivitätsanalyse 2). • Analyse unter Berücksichtigung folgender Punkte bei Patienten ohne dokumentierter Progression oder Tod (Sensitivitätsanalyse 3): – Progression zum Zeitpunkt des Beginns einer neuen Antikrebs-behandlung. – Zensierung zum Zeitpunkt einer nachfolgenden SZT nach Ansprechen auf Pembrolizumab. – Progression zum Zeitpunkt des Lost to follow-up bei Patienten mit einem Lost to follow-up nach ≥ 2 verpassten Krankheitsbewertungen.
Objektive Ansprechrate • Komplette Remission • Partielle Remission Stabile Erkrankung Progression Nicht auswertbar	Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee[a] gemäß IWG-Kriterien	1) Auswertung durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse 1)
Dauer des Ansprechens Zeit bis zum Ansprechen	Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee[a] gemäß IWG-Kriterien	1) Auswertung durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse 1)
a: KEYNOTE 087: BICR; Checkmate 205: IRRC. b: Diese Sensitivitätsanalyse ist nur für die Studie KEYNOTE 087 vorhanden. BICR: Blinded Independent Central Review; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IWG: International Working Group; SZT: Stammzelltransplantation.		

Für die GHSG Registerdaten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, da das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate, die Komplette Remission, die Partielle Remission, die Stabile Erkrankung, die Progression sowie die Kategorie „nicht auswertbar“ nicht über ein unabhängiges Review Komitee erhoben

worden sind. Die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen wurden auch nicht über ein unabhängiges Review Komitee erhoben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1-2) und Region (Europa vs. Nicht-Europa) berichtet, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen nach

Anzahl der vorherigen Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3), Zeit nach SZT bis Rückfall (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) sowie Art des Rückfalls (Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien) durchgeführt (siehe Tabelle 4-7).

Die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen erfolgt deskriptiv. Es werden keine Interaktionstests durchgeführt, da sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT nur einarmige Studien vorliegen.

Für die Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 087) werden die Ergebnisse für die in Tabelle 4-7 gelisteten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppe für Zeit nach SZT bis Rückfall (< 12 vs. ≥ 12 Monate) wurde nur für Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 dargestellt, da die Patienten in Kohorte 2 nicht für eine SZT in Frage kamen und diese Auswertung hier nicht anwendbar ist.

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA durchgeführten Studie Checkmate 205 können für diese Studie nur für den Endpunkt Objektive Ansprechrate Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Region und Hautfarbe durchgeführt werden. Anstelle der Subgruppe „Zeit nach SZT bis Rückfall“ wurde die in der Studie Checkmate 205 verwendete Operationaliserung „Zeit seit letzter SZT bis zur ersten Folgetherapie“ (< 6 Monate vs. 6 - < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) dargestellt. Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Kohorten des GHSG Registers durchgeführt.

Tabelle 4-7: Übersicht Subgruppenanalysen für die Studie KEYNOTE 087

Subgruppenmerkmal	**Primärer Studienendpunkt (Objektive Ansprechrate)**	**Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Präspezifiziert	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus[a] (0 vs. 1-2)	Post hoc	Post hoc
Region (Europa vs. Nicht-Europa)	Post hoc	Post hoc
Anzahl der vorherigen Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)	Post hoc	Post hoc
Zeit nach SZT bis Rückfall (< 12 vs. ≥ 12 Monate)	Präspezifiziert[b]	Post hoc
Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Präspezifiziert	Post hoc
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[c]	Post hoc	Post hoc

a: ECOG-Leistungsstatus:

(0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung;

(1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich

(2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.

b: Diese Subgruppe wird, wie im Protokoll präspezifiert, nur für Kohorte 1 dargestellt.

c: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). „Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien" umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SZT: Stammzelltransplantation.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden muss. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht gezogen, sofern die Datenlage es zulässt. Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG (4) dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 204	nein	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 40 Monate	Interventionsarm: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen Kontrollarm: Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg KG i. v. alle drei Wochen
i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm.					

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 23.03.2017.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 204	Nicht E1
E1: Patientenpopulation	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.03.2017 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit Pembrolizumab ergab insgesamt 107 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 28) wurden die verbleibenden 79 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden 74 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 5 Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 1).

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

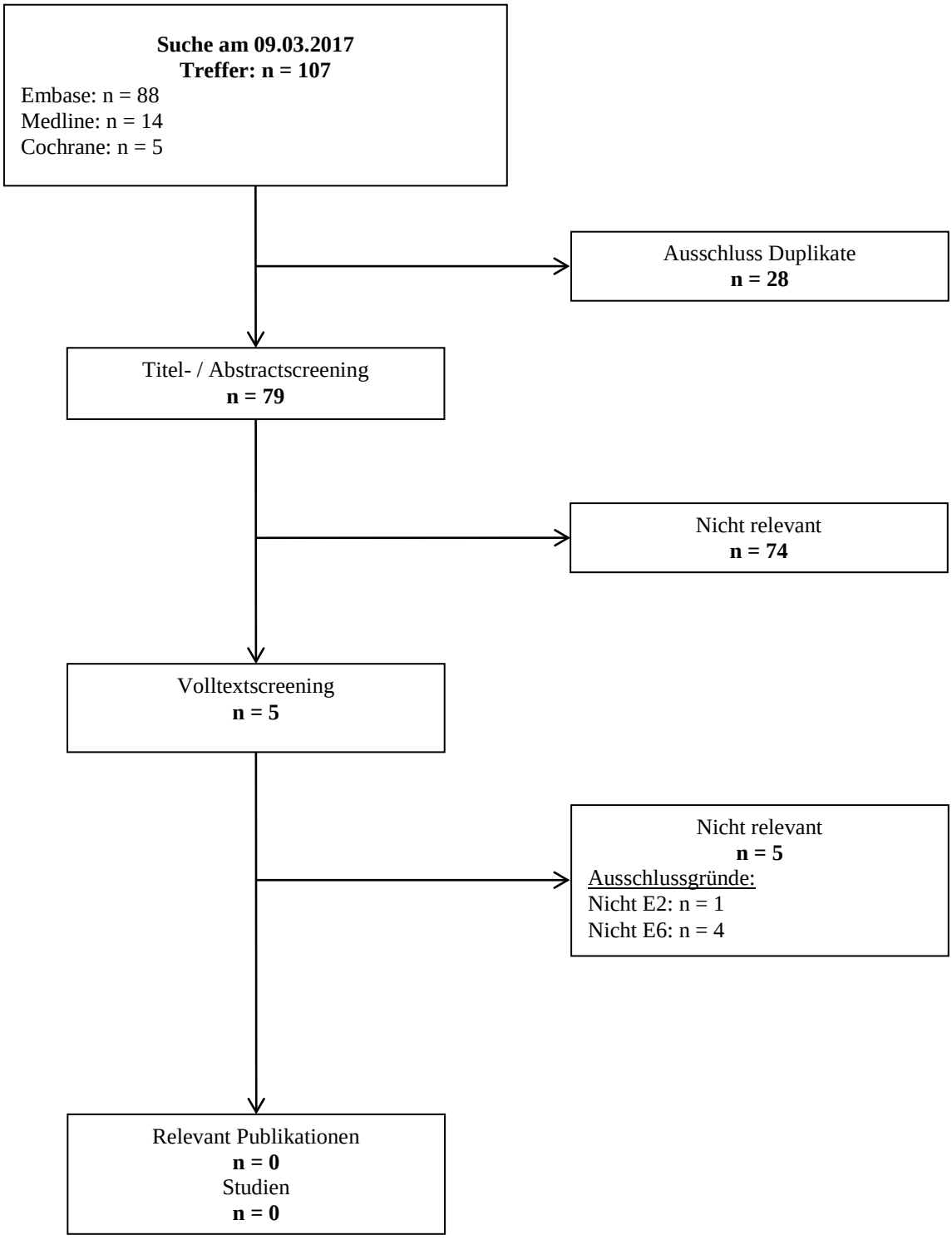


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche erfolgte am 10.03.2017 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-1) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (Tabelle 4-10).

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Es wurde keine Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 10.03.2017.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsorte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es wurde keine Studie identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine Studie identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Es wurde keine Studie identifiziert.						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Es wurde keine Studie identifiziert.			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
Es wurde keine Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine Studie identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Es wurde keine Studie identifiziert.	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Es wurde keine Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine Studie identifiziert.	

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung***

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind,*

aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

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

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

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
KEYNOTE 013	ja	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 55 Monate	Pembrolizumab 10 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen
KEYNOTE 087	ja	ja	laufend	Geschätzte Dauer: 35 Monate	Kohorte 1, 2, 3[a]: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen:
KEYNOTE 145	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Dauer: 74 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen + Acalabrutinib 100 mg p. o. zweimal täglich
KEYNOTE 206	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Dauer: 21 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen + AFM13 i. v. (Dosiseskalation)
MK-3475-115	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 41 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
MK-3475-280	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 36 – 48 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen + Lenalidomid 10 mg, 15 mg oder 20 mg p. o. an den Tagen 1 - 14 alle 21 Tage
MK-3475-306	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 32 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. (Tag 1) + Ifosfamide 5 g/m^2 kontinuierlich i.v. für 24 Stunden (Tag 2) + Carboplatin AUC 5 i.v. (Tag 2) + Etoposid 100 mg/m^2 i.v. (Tag 1 - 3) + G-CSF (ab Tag 4))
MK-3475-513	nein	ja[b]	laufend	Geschätzte Studiendauer: 36 – 48 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen

a: Diese Kohorte ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt

b: Finanzieller Sponsor

AUC: Area under the Curve; G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; p.o.: per os (oral); i. v.: intravenös.

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-28 ist der 23.03.2017.

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

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KEYNOTE 013	Nicht E2
KEYNOTE 145	Nicht E2
KEYNOTE 206	Nicht E2
MK-3475-115	Nicht E1
MK-3475-280	Nicht E2
MK-3476-306	Nicht E2
MK-3475-513	Nicht E1
E1: Patientenpopulation; E2: Studienintervention	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.03.2017 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit Pembrolizumab ergab insgesamt 107 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 28) wurden die verbleibenden 79 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden 74 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 5 Publikationen erfüllte keine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 2).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

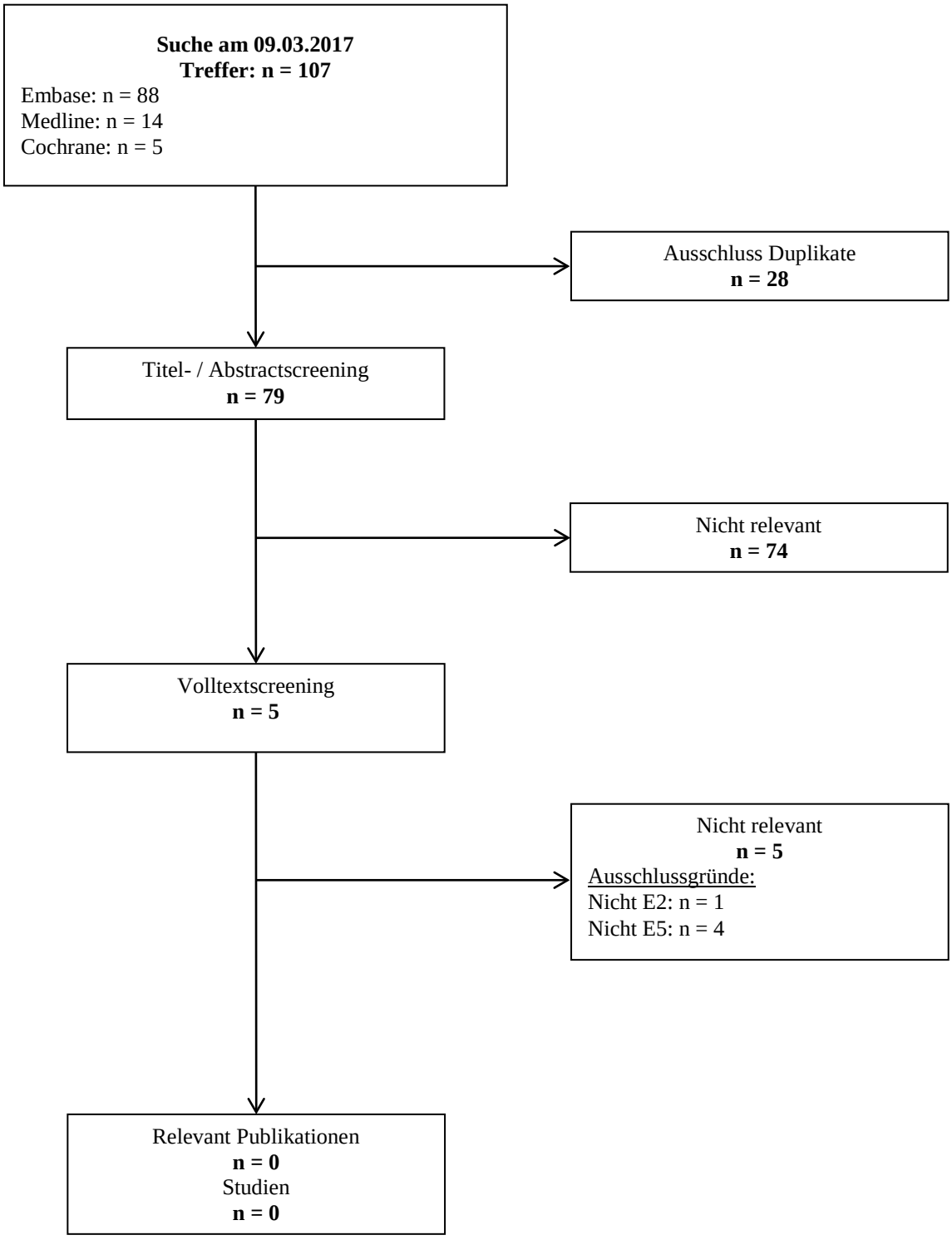


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 09.03.2017 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit Pembrolizumab ergab insgesamt 887 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 243) wurden die verbleibenden 644 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und − soweit vorhanden − Abstracts wurden 592 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 52 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 51 Publikationen erfüllte 1 Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 3).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

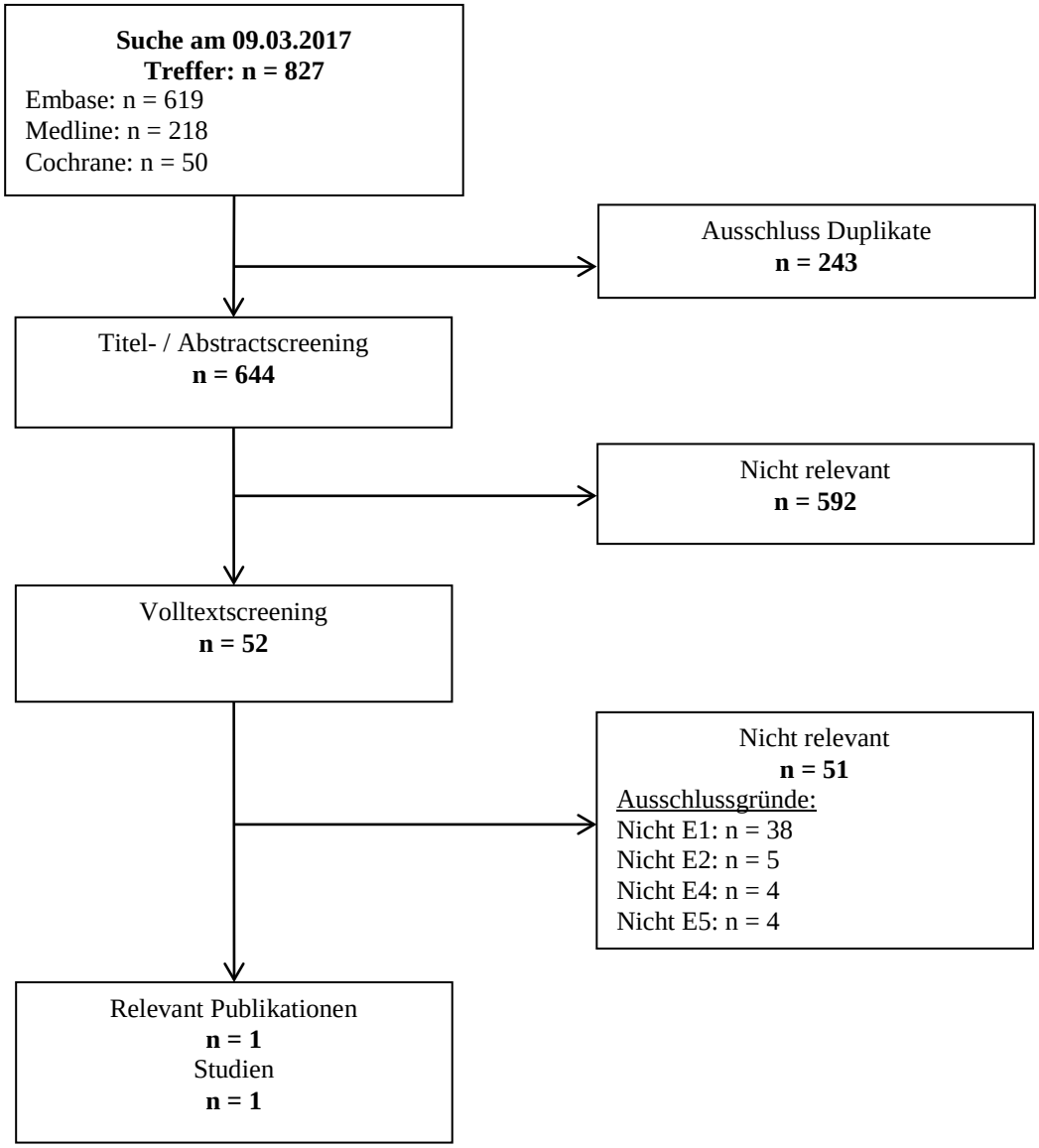


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche erfolgte am 10.03.2017 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (Tabelle 4-30). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die Suche erfolgte am 10.03.2017 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine relevante Studie identifiziert (Tabelle 4-30). Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-B im Unterabschnitt 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KEYNOTE 087[b]	ClinicalTrials.gov (24), ICTRP (25), EU-CTR (26), PharmNet.Bund (27)	ja	nein	laufend
Checkmate 205[c]	EU-CTR (28), PharmNet.Bund (29)	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Identifizierte Studie aus der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

c: Identifizierte Studie aus der Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT.

EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-30 ist der 10.03.2017.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
KEYNOTE 087[d]	ja	ja	nein	ja (30)	ja (24-27)	nein
Checkmate 205[e]	nein	nein	ja	nein	ja (28, 29)	ja (31, 32)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Identifizierte Studie aus der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

e: Identifizierte Studie aus der Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT.

zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 087	Multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL Kohorte 1: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV. Kohorte 2: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV eintrat. Kohorte 3[a]: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitspro-	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen: Kohorte 1 (N = 69) Kohorte 2 (N = 81) Kohorte 3 (N = 60)[a]	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Ereignissen von klinischem Interesse	51 Studienzentren: USA (11), Japan (7), Frankreich (4), Israel (4), Spanien (4), Italien (3), Russland (3), Großbritannien (3), Australien (2), Deutschland (2), Griechenland (2), Ungarn (2), Schweden (2), Kanada (1), Norwegen (1) Beginn: 24. Juni 2015 erster Datenschnitt: 27. Juni 2016[b] zweiter Datenschnitt: 25. September 2016[c] Die Studie ist noch laufend.	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate[d] Unerwünschte Ereignisse Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate[e] Komplette Remission[d,e] Ansprechdauer[d,e] Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[d,e] Gesamtüberleben Explorative Endpunkte: Krankheits-symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		gression nach auto- und die nach der auto-SZT keine Therapie mit BV erhielten.				
Checkmate 205	Multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie	Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL, die zuvor eine HDCT erhalten haben und auf eine auto-SZT versagt haben. Kohorte A[a]: BV naiv Kohorte B: BV als Salvage-Therapie nach Versagen der auto-SZT Kohorte C[a]: BV Vortherapie	Nivolumab 3 mg/kg KG i. v. alle zwei Wochen: Kohorte A (N = 63)[a] Kohorte B (N = 80) Kohorte C (N = 97)[a]	Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Nivolumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen;	18 Studienzentren: USA (9), Italien (2), Großbritannien (2), Deutschland (2), Kanada (2), Niederlande (1) Beginn: 26. August 2014 erster Datenschnitt: 20. August 2015[f] (DBL: Oktober 2015) zweiter DBL: 09. Februar 2015[g] dritter Datenschnitt: April 2016[h] vierter Datenschnitt: Juni 2016[g] Die Studie ist noch laufend.	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate[d] Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrate[e] Komplette Remission[d] Partielle Remission[d] Ansprechdauer[d,e] Explorative Endpunkte: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[d] Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse Krankheitssymptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität
a: Diese Kohorte ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt.						

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
b: Es werden nur die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für den ersten Datenschnitt ergänzend dargestellt. c: Der zweite Datenschnitt wurde aufgrund der Forderung der FDA eines SUR Reports geplant. Die Ergebnisse in dem vorliegenden Dossier basieren daher auf diesem längsten Datenschnitt. Ein Studienbericht für diesen Datenschnitt liegt nicht vor. d: Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee. e: Die Auswertung erfolgt durch den Prüfarzt. f: Für die Tabellierung der Baselinecharakteristik sowie der Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte wird der Datenschnitt vom August 2015 verwendet, da dieser Datenschnitt am besten zum Datenschnitt vom September 2016 der Studie KEYNOTE 087 passt. g: Soweit Ergebnisse verfügbar waren, wurden für die Sicherheitsendpunkte sowohl die Ergebnisse für den Datenschnitt vom August 2015 als auch für den letzten verfügbaren DBL (Februar 2016) dargestellt. Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nivolumab liegen seit 3. April 2017 neue Sicherheitsdaten vor. Diese Daten konnten wegen des Abgabetermins am 26. Mai 2017 im vorliegenden Dossier nicht mehr berücksichtigt werden. h: Für diesen Datenschnitt (nur Ergebnisse zur Wirksamkeit von Nivolumab) werden keine Ergebnisse dargestellt, da für die Tabellierung der Baselinecharakteristik sowie der Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte der Datenschnitt vom August 2015 verwendet wird, da dieser Datenschnitt am besten zum Datenschnitt vom September 2016 der Studie KEYNOTE 087 passt. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; DBL: Database Lock; FDA: Food and Drug Administration; HDCT: Hochdosischemotherapie; HL: Hodgkin-Lymphom; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; SUR: Safety Update Report.						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	**Intervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
KEYNOTE 087	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige intravenöse Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.	Vorbehandlung[a] Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL und die folgende Kriterien erfüllen: Kohorte 1: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV. Kohorte 2: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV eintrat. Begleitmedikation die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind Nicht erlaubte Medikationen Während der Screening- und Behandlungsphase: - Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie - GM-CSF - Andere Immuntherapien oder Prüfinterventionen als Pembrolizumab - Chemotherapie - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikoide, ausgenommen für die Behandlung von Symptomen durch Ereignisse von klinischem Interesse
Checkmate 205	Nivolumab 3 mg/kg als 60-minütige Infusion alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.	Vorbehandlung[a] Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL, die zuvor eine Hochdosischemotherapie erhalten haben und auf eine auto-SZT versagt haben und die folgende Kriterien erfüllen: Kohorte B: BV als Salvage-Therapie nach Versagen der auto-SZT Nicht erlaubte Medikationen - Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption

Studie	**Intervention**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
		- Physiologische Dosierung systemischer Kortikosteroide - Kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden zu Prophylaxe oder Behandlung anderer nicht-Autoimmunerkrankungen - Systemische Kortikosteroide > 10 mg Prednisolon Äquivalente pro Tag - Immunsuppressiva ausgenommen zur Behandlung von behandlungsbedingen Nebenwirkungen - Antineoplastische Therapien (z. B. Chemotherapie, Horomontherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie außer palliativ, Standardtherapien oder andere Püfinterventionen zur Behandlung von Krebs)
a: Beschreibung der Charakteristika der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Kohorten. auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm.		

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	**Studie: KEYNOTE 087[a]** **Pembrolizumab 200 mg q3w** **N[b] = 69**
Geschlecht	
Männlich	36 (52,2)
Weiblich	33 (47,8)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	37,0 (10,9)
Median (Spannweite)	34,0 (19,0-64,0)
Alter	
< 65 Jahre	69 (100,0)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)
Hautfarbe	
Weiß	57 (82,6)
Nicht-Weiß	11 (15,9)
fehlend	1 (1,4)
Region	
USA	13 (18,8)
Ex-USA	56 (81,2)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 087[a] Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 69
Region	
Europa	37 (53,6)
Nicht-Europa	32 (46,4)
Region	
WHO Stratum A	67 (97,1)
Rest	2 (2,9)
Histologischer Subtyp	
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	55 (79,7)
Klassisches HL - Mischtyp	9 (13,0)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	4 (5,8)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	0 (0,0)
fehlend	1 (1,4)
ECOG-Leistungsstatus[c]	
0	29 (42,0)
1	39 (56,5)
2	1 (1,4)
Anzahl der vorherigen Therapielinien	
< 3	1 (1,4)
≥ 3	68 (98,6)
Mittelwert (SD)	4,6 (1,7)
Median (Spannweite)	4,0 (2,0-12,0)
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]	
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapielinie	53 (76,8)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16 (23,2)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]	
Ja	69 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte	
Ja	31 (44,9)
Nein	38 (55,1)
Zeit nach SZT bis Rückfall (Monate)	
< 12 Monate	32 (46,4)
≥ 12 Monate	37 (53,6)
Mittelwert (SD)	30,4 (40,0)
Median (Spannweite)	12,6 (2,5-247,9)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete	
Ja	5 (7,2)
Nein	64 (92,8)
B-Symptome zu Studienbeginn	
Ja	22 (31,9)
Nein	47 (68,1)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn	
Ja	3 (4,3)
Nein	66 (95,7)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 087[a] Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 69
Hämoglobin-Ausgangswert (g/L)	
Mittelwert (SD)	112,6 (21,0)
Median (Spannweite)	116,0 (73,0-154,0)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Jahre)	
Mittelwert (SD)	6,2 (5,2)
Median (Spannweite)	4,6 (0,0-24,3)
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangen Therapie bis zur Studienmedikation	
< 3 Monate	37 (53,6)
3 – 6 Monate	14 (20,3)
> 6 Monate	18 (26,1)
Anwendung von BV in der Vorgeschichte	
Ja	69 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Krankheitsstadium	
I	n.a.
II	n.a.
III	n.a.
IV	n.a.
fehlend	n.a.

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren.

BV: Brentuximab Vedotin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mg: Milligramm; n.a.: not available; HL: Hodgkin-Lymphom; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organziation.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 087[a] Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 81
Geschlecht	
Männlich	43 (53,1)
Weiblich	38 (46,9)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	42,3 (17,4)
Median (Spannweite)	40,0 (20,0-76,0)
Alter	
< 65 Jahre	66 (81,5)
≥ 65 Jahre	15 (18,5)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 087[a] Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 81
Hautfarbe	
Weiß	73 (90,1)
Nicht-Weiß	7 (8,6)
fehlend	1 (1,2)
Region	
USA	20 (24,7)
Ex-USA	61 (75,3)
Region	
Europa	50 (61,7)
Nicht-Europa	31 (38,3)
Region	
WHO Stratum A	76 (93,8)
Rest	5 (6,2)
Histologischer Subtyp	
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	65 (80,2)
Klassisches HL - Mischtyp	10 (12,3)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	1 (1,2)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	4 (4,9)
fehlend	1 (1,2)
ECOG-Leistungsstatus[c]	
0	44 (54,3)
1	37 (45,7)
2	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien	
< 3	3 (3,7)
≥ 3	78 (96,3)
Mittelwert (SD)	4,0 (1,7)
Median (Spannweite)	4,0 (1,0-11,0)
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]	
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77 (95,1)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4 (4,9)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]	
Ja	81 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte	
Ja	21 (25,9)
Nein	60 (74,1)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete	
Ja	11 (13,6)
Nein	70 (86,4)
B-Symptome zu Studienbeginn	
Ja	26 (32,1)
Nein	55 (67,9)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE 087[a] Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 81
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn	
Ja	5 (6,2)
Nein	75 (92,6)
fehlend	1 (1,2)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/L)	
Mittelwert (SD)	115,1 (17,5)
Median (Spannweite)	114,0 (80,0-149,0)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Jahre)	
Mittelwert (SD)	3,3 (3,7)
Median (Spannweite)	1,6 (0,5-25,0)
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangenen Therapie bis zur Studienmedikation	
< 3 Monate	53 (65,4)
3-6 Monate	17 (21,0)
> 6 Monate	10 (12,3)
fehlend	1 (1,2)
Anwendung von BV in der Vorgeschichte	
Ja	81 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Krankheitsstadium	
I	n.a.
II	n.a.
III	n.a.
IV	n.a.
fehlend	n.a.

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

BV: Brentuximab Vedotin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm; n.a.: not available; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	Studie: Checkmate 205 Nivolumab 3 mg/kg KG[a] N[b] = 80
Geschlecht	
Männlich	51 (63,8)
Weiblich	29 (36,3)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	38,7 (13,0)
Median (Spannweite)	37,0 (18,0-72,0)

Charakteristikum	**Studie: Checkmate 205 Nivolumab 3 mg/kg KG[a] N[b] = 80**
Alter	
< 65 Jahre	77 (96,3)
≥ 65 Jahre	3 (3,8)
Hautfarbe	
Weiß	71 (88,8)
Nicht-Weiß	9 (11,3)
Region	
USA	41 (51,3)
Ex-USA	39 (48,8)
Region	
Europa	33 (41,3)
Nicht-Europa	47 (58,8)
Region	
WHO Stratum A	80 (100,0)
Rest	0 (0,0)
Histologischer Subtyp	
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	n.a. (n.a.)
Klassisches HL - Mischtyp	n.a. (n.a.)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	n.a. (n.a.)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	n.a. (n.a.)
ECOG-Leistungsstatus[c]	
0	42 (52,5)
1	38 (47,5)
2	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien	
< 3	0 (0,0)
≥ 3	80 (100,0)
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)
Median (Spannweite)	4,0 (3,0-15,0)
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	n.a. (n.a.)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	n.a. (n.a.)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	
Ja	n.a. (n.a.)
Nein	n.a. (n.a.)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte	
Ja	59 (73,8)
Nein	21 (26,3)

Charakteristikum	Studie: Checkmate 205 Nivolumab 3 mg/kg KG[a] N[b] = 80
Zeit seit letzter SZT bis zur ersten Folgetherapie (Monate)	
< 6 Monate	22 (27,5)
6 - < 12 Monate	16 (20,0)
≥ 12 Monate	42 (52,5)
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)
Median (Spannweite)	12,9 (0,0-159,0)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete	
Ja	17 (21,3)
Nein	63 (78,8)
B-Symptome zu Studienbeginn	
Ja	18 (22,5)
Nein	62 (77,5)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn	
Ja	8 (10,0)
Nein	72 (90,0)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/L)	
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)
Median (Spannweite)	n.a. (n.a. - n.a.)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Jahre)	
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)
Median (Spannweite)	6,2 (1,3-25,1)
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangenen Therapie bis zur Studienmedikation	
< 3 Monaten	44 (55,0)
3 – 6 Monaten	18 (22,5)
> 6 Monaten	18 (22,5)
Anwendung von BV in der Vorgeschichte	
Ja	80 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Krankheitsstadium	
I	1 (1,0)
II	11 (14,0)
III	14 (18,0)
IV	54 (68,0)

a: Datenschnitt: 20. August 2015

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

BV: Brentuximab Vedotin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n.a.: not available; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 1a[a] N[b] = 50
Geschlecht	
Männlich	37 (74,0)
Weiblich	13 (26,0)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	37,6 (10,9)
Median (Spannweite)	36,5 (21,3-63,3)
Alter	
< 65 Jahre	50 (100,0)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)
Hautfarbe	
Weiß	0 (0,0)
Nicht-Weiß	0 (0,0)
fehlend	50 (100,0)
Region	
USA	0 (0,0)
Ex-USA	50 (100,0)
Region	
Europa	50 (100,0)
Nicht-Europa	0 (0,0)
Region	
WHO Stratum A	50 (100,0)
Rest	0 (0,0)
Histologischer Subtyp	
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	3 (6,0)
Klassisches HL - Mischtyp	0 (0,0)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	0 (0,0)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	0 (0,0)
fehlend	47 (94,0)
ECOG-Leistungsstatus[c]	
0	6 (12,0)
1	7 (14,0)
2	3 (6,0)
fehlend	34 (68,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien	
< 3	0 (0,0)
≥ 3	50 (100,0)
Mittelwert (SD)	3,0 (0,0)
Median (Spannweite)	3,0 (3,0-3,0)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	
Ja	50 (100,0)
Nein	0 (0,0)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 1a[a] N[b] = 50
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapielinie	
Ja	18 (36,0)
Nein	32 (64,0)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	
Ja	18 (36,0)
Nein	32 (64,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte	
Ja	42 (84,0)
Nein	8 (16,0)
Zeit nach SZT bis Rückfall (Monate)	
< 12 Monate	14 (30,0)
≥ 12 Monate	33 (70,0)
fehlend	3 (6,0)
Median (Spannweite)[d]	21,7 (2,6-119,6)
Mittelwert (SD)[d]	29,8 (25,5)
Zeit bis zum dritten Rückfall[e] (Monate)	
Progression ≤ 3 Monaten	10 (20,0)
Früher Rückfall > 3 und ≤ 12 Monate	14 (28,0)
Später Rückfall > 12 Monate	26 (52,0)
Median (Spannweite)[f]	8,3 (0,0-107,8)
Mittelwert (SD)[f]	15,7 (19,5)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete	
Ja	0 (0,0)
Nein	0 (0,0)
fehlend	50 (100,0)
B-Symptome zu Studienbeginn	
Ja	8 (16,0)
Nein	7 (14,0)
fehlend	35 (70,0)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn	
Ja	0 (0,0)
Nein	0 (0,0)
fehlend	50 (100,0)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/dl)	
Median (Spannweite)[g]	11,9 (8,0-14,9)
Mittelwert (SD)[g]	12,0 (2,1)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Monate)	
Median (Spannweite)[h]	61,3 (25,0-313,9)
Mittelwert (SD)[h]	78,2 (55,9)
BV Anwendung nach dem dritten Rückfall	
Ja	8 (16,0)
BV Anwendung vor dem dritten Rückfall	
Ja	0 (0,0)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 1a[a] N[b] = 50
Krankheitsstadium	
I	9 (18,0)
II	8 (16,0)
III	5 (10,0)
IV	23 (46,0)
fehlend	5 (10,0)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

d: Ausgewertete Patienten: 47.

e: berechnet ab dem Ende der Drittlinientherapie

f: Ausgewertete Patienten: 48.

g: Ausgewertete Patienten: 20.

H: Ausgewertete Patienten: 49.

BV: Brentuximab Vedotin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; n.a.: not available; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organization.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 2a[a] N[b] = 8
Geschlecht	
Männlich	5 (62,5)
Weiblich	3 (37,5)
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	31,3 (14,9)
Median (Spannweite)	27,1 (19,8-64,5)
Alter	
< 65 Jahre	8 (100,0)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)
Hautfarbe	
Weiß	0 (0,0)
Nicht-Weiß	0 (0,0)
fehlend	8 (100,0)
Region	
USA	0 (0,0)
Ex-USA	8 (100,0)
Region	
Europa	8 (100,0)
Nicht-Europa	0 (0,0)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 2a[a] N[b] = 8
Region	
WHO Stratum A	8 (100,0)
Rest	0 (0,0)
Histologischer Subtyp	
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	0 (0,0)
Klassisches HL - Mischtyp	0 (0,0)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	0 (0,0)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	0 (0,0)
fehlend	8 (100,0)
ECOG-Leistungsstatus[c]	
0	1 (12,5)
1	1 (12,5)
2	1 (12,5)
fehlend	5 (62,5)
Anzahl der vorherigen Therapielinien	
< 3	0 (0,0)
≥ 3	8 (100,0)
Mittelwert (SD)	3,0 (0,0)
Median (Spannweite)	3,0 (3,0-3,0)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	
Ja	8 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapielinie	
Ja	6 (75,0)
Nein	2 (25,0)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	
Ja	4 (50,0)
Nein	4 (50,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte	
Ja	5 (62,5)
Nein	3 (37,5)
Zeit nach SZT bis Rückfall (Monate)	
< 12 Monate	0 (0,0)
≥ 12 Monate	1 (12,5)
fehlend	7 (87,5)
Median (Spannweite)[d]	14,1 (14,1-14,1)
Mittelwert (SD)[d]	14,1 (0,0)
Zeit bis zum dritten Rückfall[e] (Monate)	
Progression ≤ 3 Monaten	4 (50,0)
Früher Rückfall > 3 und ≤ 12 Monate	2 (25,0)
Später Rückfall > 12 Monate	2 (25,0)
Median (Spannweite)[f]	1,1 (0,0-14,1)
Mittelwert (SD)[f]	3,7 (5,6)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 2a[a] N[b] = 8
Vorliegen großer Lymphknotenpakete	
Ja	0 (0,0)
Nein	0 (0,0)
fehlend	8 (100,0)
B-Symptome zu Studienbeginn	
Ja	1 (12,5)
Nein	0 (0,0)
fehlend	7 (87,5)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn	
Ja	0 (0,0)
Nein	0 (0,0)
fehlend	8 (100,0)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/dl)	
Median (Spannweite)[g]	9,5 (8,0-12,6)
Mittelwert (SD)[g]	10,0 (2,3)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Monate)	
Mittelwert (SD)	35,7 (21,9)
Median (Spannweite)	28,9 (18,2-82,4)
BV Anwendung nach dem dritten Rückfall	
Ja	0 (0,0)
BV Anwendung vor dem dritten Rückfall	
Ja	0 (0,0)
Krankheitsstadium	
I	1 (12,5)
II	0 (0,0)
III	2 (25,0)
IV	4 (50,0)
fehlend	1 (12,5)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

d: Ausgewertete Patienten: 1.

e: berechnet ab dem Ende der Drittlinientherapie

f: Ausgewertete Patienten: 6.

g: Ausgewertete Patienten: 3.

BV: Brentuximab Vedotin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; n.a.: not available; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organization.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Charakteristika der Patienten der Studie KEYNOTE 087

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in der Dosierung 200 mg bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, untersucht.

Die Studie KEYNOTE 087 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie. Im Rahmen dieser Studie wurden drei Patientenkohorten untersucht:

- Kohorte 1 (N = 69): Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV
- Kohorte 2 (N = 81): Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV eintrat.
- Kohorte 3 (N = 60): Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT und die nach der auto-SZT keine Therapie mit BV erhielten.

Die Kohorten 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Damit sind nur diese beiden Kohorten für die vorliegende Fragestellung und die Nutzenbewertung von Pembrolizumab relevant. Die Kohorte 3 liegt außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Pembrolizumab und wird daher im vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

In der Studie KEYNOTE 087 erfolgte die Behandlung mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Studie KEYNOTE 087 berichtet neben der Objektiven Ansprechrate und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Für die Studie KEYNOTE 087 liegt der Studienbericht zum Datenschnitt vom 27. Juni 2016 vor. Dieser ist im Modul 5 abgelegt. Der zweite Datenschnitt vom 25. September 2016 wurde aufgrund der Forderung der FDA eines SUR Reports geplant. Ein Studienbericht liegt für diesen Datenschnitt nicht vor. Stattdessen liegt der SUR und Efficacy Report vor (33, 34). Außerdem liegt für die Studie KEYNOTE 087 ein Publikationsmanuskript vor, welches bereits vom eingereichten Journal akzeptiert wurde, aber noch nicht veröffentlicht ist (35, 36).

Charakteristika der Patienten der Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 (Tabelle 4-34)

In die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 wurden 36 Männer (52,2 %) und 33 Frauen (47,8 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 37,0 Jahre, der überwiegende

Anteil hatte weiße Hautfarbe (82,6 %). Dabei stammten 13 Patienten (18,8 %) aus den USA bzw. 37 Patienten (53,6 %) aus Europa bzw. 67 Patienten (97,1 %) aus Ländern des WHO Stratums A. Der überwiegende Anteil der Patienten (79,7 %) ist histologisch dem nodulär-sklerosierenden Typ des klassischen HL zuzuordnen. Zu Studienbeginn hatten 29 Patienten (42,0 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 0, 39 Patienten (56,5 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 1 Patient einen ECOG-Leistungsstatus von 2 (1,4 %). Im Mittel hatten die untersuchten Patienten 4,6 vorherige Therapielinien, davon wurden 68 Patienten (98,6 %) mit mindestens drei vorherigen Therapielinien behandelt. Der Anteil der Patienten, die eine vorangegangene Strahlentherapie erhalten hatten, betrug 44,9 %. Bei 53,6 % der Patienten betrug die Zeit bis zum Rückfall nach SZT mindestens 12 Monate. Die mittlere Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung betrug 6,2 Jahre. Die Zeit seit der letzten vorangegangenen Therapie betrug bei 37 Patienten (53,6 %) weniger als drei Monate. Insgesamt waren alle Patienten der Kohorte 1 zu Studienbeginn refraktär oder rezidivierend nach mindestens drei vorherigen Therapielinien und alle Patienten erhielten BV in der Vorgeschichte.

Die Mehrheit der Patienten in der Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 hatten zu Studienbeginn keine großen Lymphknotenpakete (92,8 %) oder keine Knochenmarkbeteiligung (95,7 %). Zu Studienbeginn lagen bei 22 Patienten (31,9 %) B-Symptome vor und der Hämoglobin-Wert betrug im Mittel 112,6 g/L. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten in Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 betrug 8,3 Monate (Median: 8,3 Monate), die mittlere Nachbeobachtungszeit 10,7 Monate (Median: 10,7 Monate). Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie betrug 17,4 %.

Charakteristika der Patienten der Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 (Tabelle 4-35)

In die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 wurden 43 Männer (53,1 %) und 38 Frauen (46,9 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42,3 Jahre, der überwiegende Anteil hatte weiße Hautfarbe (90,1 %). Dabei stammten 20 Patienten (24,7 %) aus den USA bzw. 50 Patienten (61,7 %) aus Europa bzw. 76 Patienten (93,8 %) aus Ländern des WHO Stratums A. Der überwiegende Anteil der Patienten (80,2 %) ist histologisch dem nodulär-sklerosierenden Typs des klassischen HL zuzuordnen. Zu Studienbeginn hatten 44 Patienten (54,3 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. 37 Patienten (45,7 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 1. Im Mittel hatten die untersuchten Patienten 4,0 vorherige Therapielinien, davon wurden 78 Patienten (96,3 %) mit mindestens drei vorherigen Therapielinien behandelt. Der Anteil der Patienten, die eine vorangegangene Strahlentherapie erhalten hatten, betrug 25,9 %. Die mittlere Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung betrug 3,3 Jahre. Die Zeit seit der letzten vorherigen Therapie betrug bei 53 Patienten (65,4 %) weniger als drei Monate. Insgesamt waren alle Patienten der Kohorte 2 zu Studienbeginn refraktär oder rezidivierend nach mindestens drei vorherigen Therapielinien und alle Patienten erhielten BV in der Vorgeschichte.

Die Mehrheit der Patienten in der Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 hatten zu Studienbeginn keine großen Lymphknotenpakete (86,4 %) oder keine Knochenmarkbeteiligung (92,6 %). Zu Studienbeginn lagen bei 26 Patienten (32,1 %)

B-Symptome vor und der Hämoglobin-Wert betrug im Mittel 115,1 g/L. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten in Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 betrug 7,2 Monate (Median: 7,6 Monate), die mittlere Nachbeobachtungszeit 10,6 Monate (Median: 9,9 Monate). Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie betrug 27,2 %.

Zusammenfassend sind die Charakteristika der untersuchten Kohorten 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 vergleichbar. Die teilnehmenden Studienzentren befanden sich vorwiegend in Europa und den USA. Aufgrund der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der untersuchten Patienten in der Studie KEYNOTE 087 sind diese mit typischen Patienten in Deutschland vergleichbar. Insgesamt lassen sich die Studienergebnisse somit aufgrund der Merkmale und Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Charakteristika der Patienten der Studie Checkmate 205 (Tabelle 4-36)

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Studie Checkmate 205 mit der bewertungsrelevanten Kohorte (Kohorte B) identifiziert. Die Studie Checkmate 205 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab (3 mg/kg KG) sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen, untersucht.

In der Studie Checkmate 205 erfolgte die Behandlung mit Nivolumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Studie Checkmate 205 berichtet neben der Objektiven Ansprechrate und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Für die Studie Checkmate 205 liegen sowohl eine Vollpublikation (31, 32) als auch die Studienergebnisse aus dem EPAR von Nivolumab vor (37). Außerdem liegen für die Studie Checkmate 205 die Studienergebnisse aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Nivolumab vor (38, 39).

In die Kohorte B der Studie Checkmate 205 wurden 51 Männer (63,8 %) und 29 Frauen (36,3 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 38,7 Jahre, der überwiegende Anteil hatte weiße Hautfarbe (88,8 %). Dabei stammten 41 Patienten (51,3 %) aus den USA bzw. 33 Patienten (41,3 %) aus Europa bzw. 80 Patienten (100 %) aus Ländern des WHO Stratums A. Zu Studienbeginn hatten 42 Patienten (52,5 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. 38 Patienten (47,5 %) einen ECOG-Leistungsstatus von 1. Alle untersuchten Patienten hatten zu Studienbeginn mindestens drei vorherige Therapielinien erhalten. Der Anteil der Patienten, die eine vorangegangene Strahlentherapie erhalten hatten, betrug 73,8 %. Die Zeit seit der letzten SZT bis zur ersten Folgetherapie betrug bei 22 Patienten (27,5 %) weniger als 6 Monate, bei 16 Patienten (20,0 %) zwischen 6 und 12 Monaten und bei 42 Patienten (52,5 %) mindestens 12 Monate. In der Kohorte B erhielten alle Patienten BV in der Vorgeschichte Die Mehrheit der Patienten in der Kohorte B der Studie Checkmate 205 hatten zu Studienbeginn keine großen Lymphknotenpakete (78,8 %)

oder keine Knochenmarkbeteiligung (90,0 %). Zu Studienbeginn lagen bei 18 Patienten (22,5 %) B-Symptome vor. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,9 Monate.

Die grundsätzliche Übereinstimmung der untersuchten Studienpopulation der Kohorte B der Studie Checkmate 205 mit den Patientenpopulationen in Deutschland lässt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

Charakteristika der Patienten des GHSG Registers

Die Studiendatenbank der GHSG (4) dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Die Grundgesamtheit der für diese Fragestellung relevanten Studienpopulation betrug 13.033 HL Patienten. Insgesamt konnten 58 bewertungsrelevante Patienten identifiziert werden. Es wurden 50 Patienten mit einer auto-SZT (Kohorte 1a) und 8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie (Kohorte 2a) in der Vortherapie identifiziert. Beide Kohorten wurden retrospektiv gebildet und sind, bis auf die Vortherapie mit BV, den Kohorten 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 ähnlich (siehe auch Methodik in Abschnitt 4.2.5).

Der GHSG Register berichtet neben der Objektiven Ansprechrate und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse.

Charakteristika der Patienten der Kohorte 1a des GHSG Registers (Tabelle 4-37)

In die Kohorte 1a wurden 37 Männer (74,0 %) und 13 Frauen (26,0 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 37,6 Jahre, davon war kein Patient älter als 65 Jahre. Es stammten alle 50 Patienten (100,0 %) aus Europa bzw. aus Ländern des WHO Stratums A. Der ECOG-Leistungsstatus war für 34 Patienten (68,0 %) unbekannt, 6 Patienten (12,0 %) hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0, 7 Patienten (14,0 %) hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 3 Patienten (6,0 %) hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 2. Insgesamt war die gesamte Kohorte 1a zu Studienbeginn refraktär oder rezidivierend nach mindestens drei vorherigen Therapielinien. Die untersuchten Patienten hatten im Mittel 3,0 vorherige Therapielinien, davon wurden 50 Patienten (100,0 %) mit mindestens drei vorherigen Therapielinien behandelt. Der Anteil der Patienten, die eine vorangegangene Strahlentherapie erhalten hatten, betrug 84,0 %. Bei 70,0 % der Patienten betrug die Zeit bis zum Rückfall nach SZT mindestens 12 Monate. Die mittlere Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung betrug 78,2 Monate. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten in Kohorte 1a des GHSG Registers betrug 7,4 Monate (Median: 5,0 Monate). Der Hämoglobin-Wert betrug im Mittel 78,2 g/dL.

***Charakteristika der Patienten der Kohorte 2a des GHSG (Tabelle 4-38*)**

In die Kohorte 2a wurden 5 Männer (62,5 %) und 3 Frauen (37,5 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 31,3 Jahre, davon war kein Patient älter als 65 Jahre. Es

stammten alle 8 Patienten (100,0 %) aus Europa bzw. aus Ländern des WHO Stratums A. Der ECOG-Leistungsstatus war für 5 Patienten (62,5 %) unbekannt, 1 Patient (12,5 %) hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 0, 1 Patient (12,5 %) hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 1 und 1 Patient (12,5 %) hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 2. Insgesamt waren alle 8 Patienten (100,0 %) der Kohorte 2a zu Studienbeginn refraktär oder rezidivierend nach mindestens drei vorherigen Therapielinien. Die untersuchten Patienten hatten im Mittel 3,0 vorherige Therapielinien. Der Anteil der Patienten, die eine vorangegangene Strahlentherapie erhalten hatten, betrug 62,5 %. Die mittlere Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung betrug 35,7 Monate. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten in Kohorte 2a des GHSG Registers betrug 3,5 Monate (Median: 2,1 Monate). Der Hämoglobin-Wert betrug im Mittel 10,0 g/dL.

Obwohl BV nicht Teil der Vortherapien war, zumindest nicht vor dem dritten Rückfall, ist anzunehmen, dass die große Anzahl an sehr intensiven Vorbehandlungen zu einer ähnlichen Palliativsituation wie in der Studie KEYNOTE 087 führte, so dass auch die Registerdaten den deutschen Versorgungskontext optimal abbilden. Die vorangegangenen Therapien vor dem dritten Rezidiv in der Kohorte 1a und Kohorte 2a können Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 entnommen werden.

Tabelle 4-39: Vorangegangene Therapien vor dem dritten Rezidiv (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	**GHSG Register: Kohorte 1a[a] N[b] = 50**
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Chemotherapie (1L)	
Ja	45 (90,0)
Nein	5 (10,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Radiotherapie (1L)	
Ja	20 (40,0)
Nein	30 (60,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: HDCT + auto-SZT (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	50 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: allo-SZT (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	50 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: BV (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	50 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Immunonkologische Therapien (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	50 (100,0)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 1a[a] N[b] = 50
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Chemotherapie (2L)	
Ja	44 (88,0)
Nein	5 (10,0)
fehlend	1 (2,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Radiotherapie (2L)	
Ja	13 (26,0)
Nein	35 (70,0)
fehlend	2 (4,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: HDCT + auto-SZT (2L)	
Ja	29 (58,0)
Nein	20 (40,0)
fehlend	1 (2,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: allo-SZT (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	47 (94,0)
fehlend	3 (6,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: BV (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	49 (98,0)
fehlend	1 (2,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Immunonkologische Therapien (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	49 (98,0)
fehlend	1 (2,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Chemotherapie (3L)	
Ja	37 (74,0)
Nein	13 (26,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Radiotherapie (3L)	
Ja	18 (36,0)
Nein	31 (62,0)
fehlend	1 (2,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: HDCT + auto-SZT (3L)	
Ja	21 (42,0)
Nein	29 (58,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: allo-SZT (3L)	
Ja	3 (6,0)
Nein	46 (92,0)
fehlend	1 (2,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: BV (3L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	50 (100,0)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 1a[a] N[b] = 50
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Immunonkologische Therapien (3L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	50 (100,0)
a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. 1L: Erstlinientherapie; 2L: Zweitlinientherapie; 3L: Drittlinientherapie; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie.	

Tabelle 4-40: Vorangegangene Therapien vor dem dritten Rezidiv (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 2a[a] N[b] = 8
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Chemotherapie (1L)	
Ja	8 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Radiotherapie (1L)	
Ja	5 (62,5)
Nein	3 (37,5)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: HDCT + auto-SZT (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: allo-SZT (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: BV (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Immunonkologische Therapien (1L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Chemotherapie (2L)	
Ja	6 (75,0)
Nein	2 (25,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Radiotherapie (2L)	
Ja	2 (25,0)
Nein	6 (75,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: HDCT + auto-SZT (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: allo-SZT (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)

Charakteristikum	GHSG Register: Kohorte 2a[a] N[b] = 8
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: BV (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Immunonkologische Therapien (2L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Chemotherapie (3L)	
Ja	8 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Radiotherapie (3L)	
Ja	1 (12,5)
Nein	7 (87,5)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: HDCT + auto-SZT (3L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: allo-SZT (3L)	
Ja	1 (12,5)
Nein	7 (87,5)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: BV (3L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)
Vorangegangene Therapie vor dem dritten Rezidiv: Immunonkologische Therapien (3L)	
Ja	0 (0,0)
Nein	8 (100,0)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten von mehreren verschiedenen Studien kommen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated.

1L: Erstlinientherapie; 2L: Zweitlinientherapie; 3L: Drittlinientherapie; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; HDCT: Hochdosischemotherapie.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-41: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 087	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Checkmate 205	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
GHSG Register	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
GHSG: German Hodgkin Study Group.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **KEYNOTE 087** auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, enfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **Checkmate 205** auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für die beiden Kohorten des **GHSG Registers** wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, enfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-überleben	Krankheits-symptomatik	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 087	ja	ja	ja	ja
Checkmate 205	ja	ja	ja	ja
GHSG Register	ja	nein	nein	ja

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 087	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 25. September 2016 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Weitere Zensierungsregeln können Abschnitt 4.2.5.2.3 (Tabelle 4-4) entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee[a] (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) bzw. durch ein unabhängiges Review Komitee[a] unter Anwendung verschiedener Zensierungsregeln (Sensitivitätsanalyse 2 und 3) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). • Objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission während der Studie. – Komplette Remission ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission während der Studie. – Partielle Remission ist definiert als Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission während der Studie. • Stabile Erkrankung ist definiert als Anteil der Patienten, die weder eine komplette oder partielle Remission noch eine Progression hatten. • Progression ist definiert als Anteil der Patienten mit einer Progression während der Studie. • Nicht auswertbar ist definiert als Anteil der Patienten für die das beste Ansprechen nicht ausgewertet werden kann. Die Auswertung der Objektiven Ansprechrate, der Kompletten Remission, der Partiellen Remission, der Stabilen Erkrankung, der Progression sowie der Kategorie „nicht auswertbar“ erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee[a] (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4). • Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden anhand der Patienten ausgewertet, die eine komplette oder partielle Remission gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) hatten. Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von derAnwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Remission. Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum von der ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Remission bis zur ersten dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Die Zensierungsregeln können Abschnitt 4.2.5.2.3 (Tabelle 4-5) entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee[a] (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1).

Studie	Operationalisierung

Checkmate 205	Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Tages an dem sie am Leben waren, zensiert.
	
	Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert:
	• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Weitere Zensierungsregeln können Abschnitt 4.2.5.2.3 entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee[a] (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe Tabelle 4-6).
	  • Objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission während der Studie.
	  – Komplette Remission ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission während der Studie.
	  – Partielle Remission ist definiert als Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission während der Studie.
	  • Stabile Erkrankung ist definiert als Anteil der Patienten, die weder eine komplette oder partielle Remission noch eine Progression hatten.
	  • Progression ist definiert als Anteil der Patienten mit einer Progression während der Studie.
	  • Nicht auswertbar ist definiert als Anteil der Patienten für die das beste Ansprechen nicht ausgewertet werden kann.
	  Die Auswertung der Objektiven Ansprechrate, der Kompletten Remission, der Partiellen Remission, der Stabilen Erkrankung, der Progression sowie der Kategorie „nicht auswertbar“ erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee[a] (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1) gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) (siehe Abschnitt 4.2.5.4).
	  • Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens werden anhand der Patienten ausgewertet, die eine komplette oder partielle Remission gemäß IWG-Kriterien (2007) (19) hatten. Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als der Zeitraum von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Remission. Dauer des Ansprechens ist definiert als der Zeitraum von der ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Remission bis zur ersten dokumentierten Progression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Die Zensierungsregeln können Abschnitt 4.2.5.2.3 (Tabelle 4-5) entnommen werden. Die Auswertung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee[a] (Primäranalyse) bzw. durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1).

Studie	Operationalisierung
GHSG Register	Das **Gesamtüberleben** ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) ab dem Datum der dritten Progression des HL bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten ohne dokumentierten Tod wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Tages, an dem sie am Leben waren, zensiert. Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert: • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist definiert als der Zeitraum (in Monaten) ab der dritten Progression des HL bis zur ersten Dokumentation einer weiteren Krankheitsprogression. Diese ist definiert als das Datum der Diagnose der refraktären Erkrankung, des Rückfalls oder des Todes unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod) wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Die Auswertung erfolgt durch einen lokalen Prüfarzt oder einen GHSG-Studienarzt auf der Grundlage der Ergebnisse der Re-Staging CT-Aufnahmen gemäß GHSG-Kriterien (20). • Objektive Ansprechrate ist definiert als Anteil der Patienten in der Analysepopulation mit einer kompletten oder partiellen Remission – Komplette Remission ist definiert als Anteil der Patienten in der Analysepopulation mit einer kompletten Remission. – Partielle Remission ist definiert als Anteil der Patienten in der Analysepopulation mit einer partiellen Remission. • Stabile Erkrankung ist definiert als Anteil der Patienten in der Analysepopulation, die weder eine komplette oder partielle Remission noch eine Progression hatten. • Progression ist definiert als Anteil der Patienten in der Analysepopulation mit einer Progression. • Nicht auswertbar ist definiert als Anteil der Patienten in der Analysepopulation für die das beste Ansprechen nicht ausgewertet werden kann. Die Auswertung der Objektiven Ansprechrate, der Kompletten Remission, der Partiellen Remission, der Stabilen Erkrankung, der Progression sowie der Kategorie „nicht auswertbar“ erfolgt durch einen lokalen Prüfarzt oder einen GHSG-Studienarzt gemäß GHSG-Kriterien (20). • Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens sind in der Teilmenge der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission für das GHSG-Koordinationszentrum nicht verfügbar.

a: KEYNOTE 087: BICR; Checkmate 205: IRRC.

BICR: Blinded Independent Central Review; CT: Computed Tomography; GHSG: German Hodgkin Study Group; HL: Hodgkin-Lymphom; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IWG: International Working Group.

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

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Ergebnisse der Kohorte 1

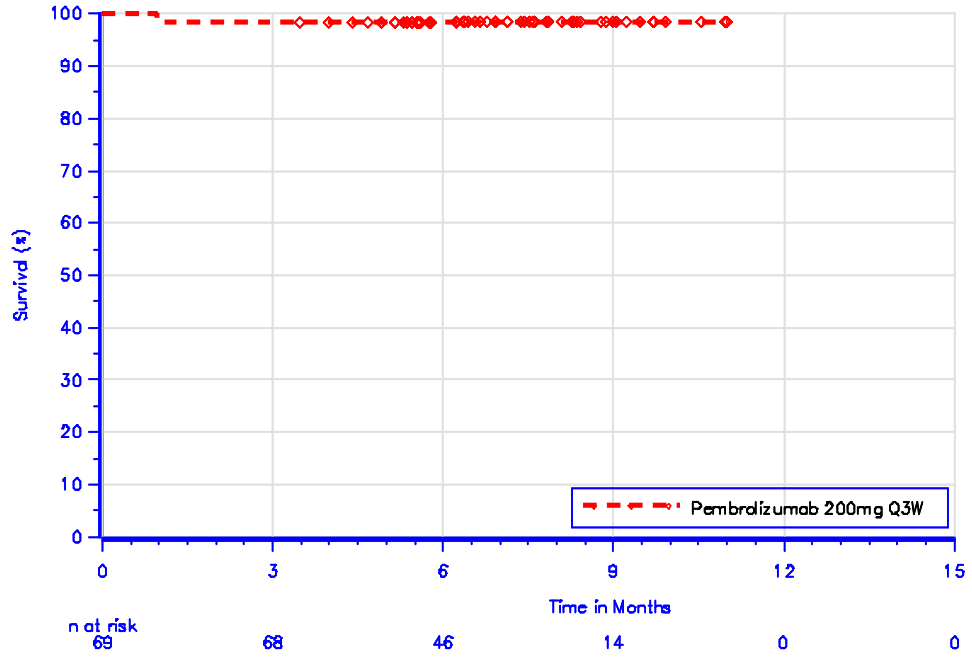
Gesamtüberleben

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Von diesen ist bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung beider Datenschnitte jeweils ein Patient verstorben (1,4 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 3, Monat 6 und Monat 9 beträgt jeweils 98,6 % (95 %-KI: [90,2; 99,8]). Die Überlebensrate zu Monat 12 wurde für die Auswertung zum Datenschnitt vom 27. Juni 2016 nicht erreicht. Für die Auswertung zum Datenschnitt vom 25. September 2016 beträgt die Überlebensrate 98,6 % (95 %-KI: [90,2; 99,8]) (siehe Tabelle 4-44, Abbildung 4 und Abbildung 5). Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Endpunkt Gesamtüberleben 9,9 Monate.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtüberleben (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

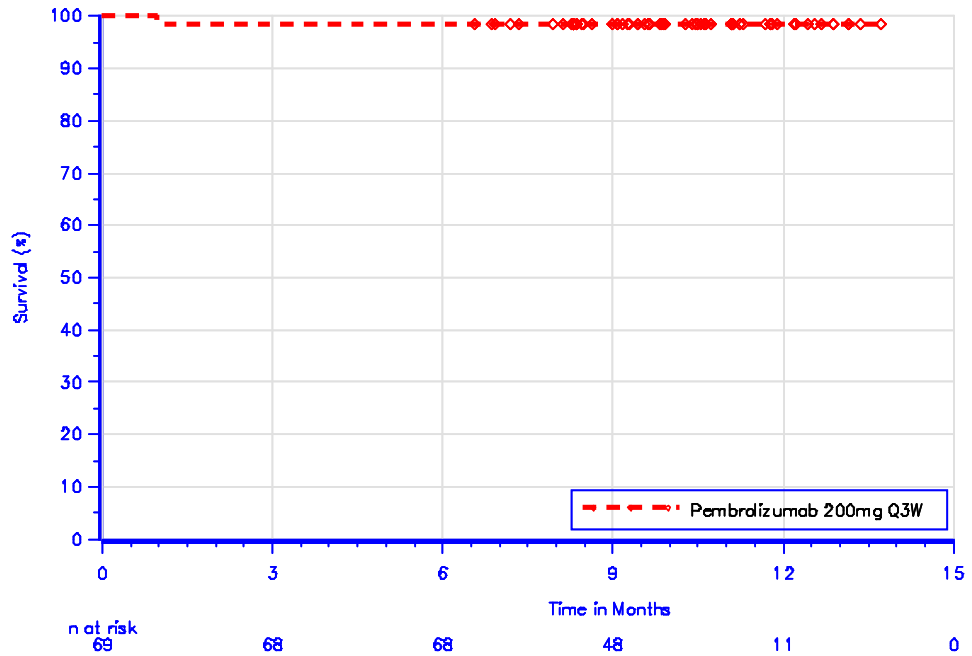
Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Datenschnitt: 27. Juni 2016							
Gesamtüberleben	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	98,6 [90,2; 99,8]	98,6 [90,2; 99,8]	98,6 [90,2; 99,8]	Not reached [-; -]
Datenschnitt: 25. September 2016							
Gesamtüberleben	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	98,6 [90,2; 99,8]	98,6 [90,2; 99,8]	98,6 [90,2; 99,8]	98,6 [90,2; 99,8]

a: Datenschnitt: pro Abschnittsüberschrift
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 27JUN2016

Abbildung 4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 (Datenschnitt: 27. Juni 2016)



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1 (Datenschnitt: 25. September 2016)

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

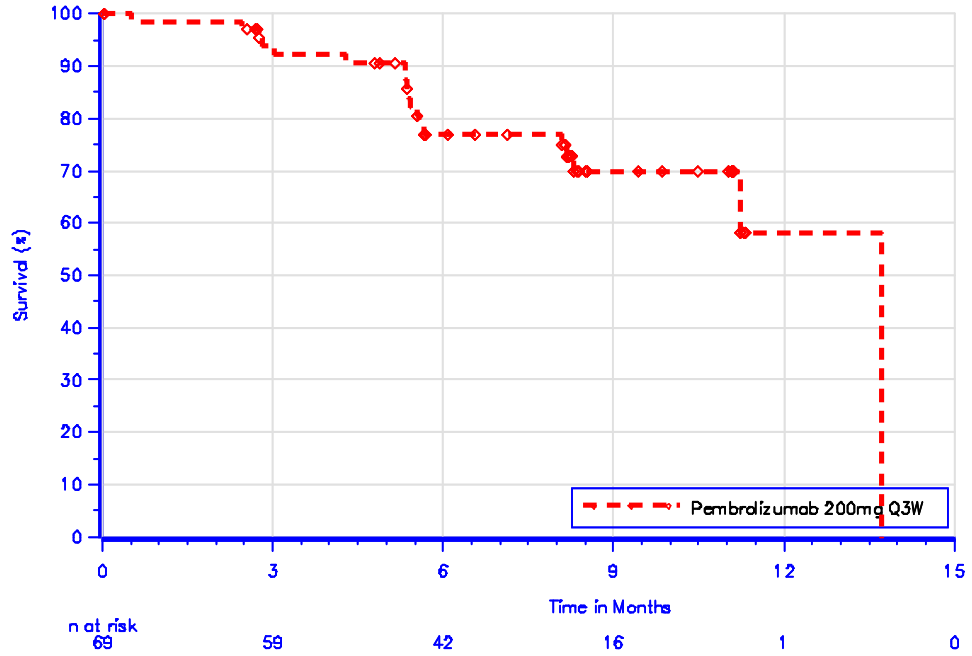
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt. Die Erhebung erfolgt anhand der IWG-Kriterien (2007) durch ein unabhängiges Review Komitee. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 13,7 Monate. Bei 19 Patienten (27,5 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 93,9 % (95 %-KI: [84,4; 97,7]) zu Monat 3, bei 77,0 % (95 %-KI: [64,2; 85,7]) zu Monat 6, bei 69,8 % (95 %-KI: [55,3; 80,4]) zu Monat 9 und bei 58,2 % (95 %-KI: [32,2; 77,2]) zu Monat 12 (siehe Tabelle 4-45 und Abbildung 6).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	69	19 (27,5)	13,7 [11,2;13,7]	93,9 [84,4; 97,7]	77,0 [64,2; 85,7]	69,8 [55,3; 80,4]	58,2 [32,2; 77,2]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 25SEP2016

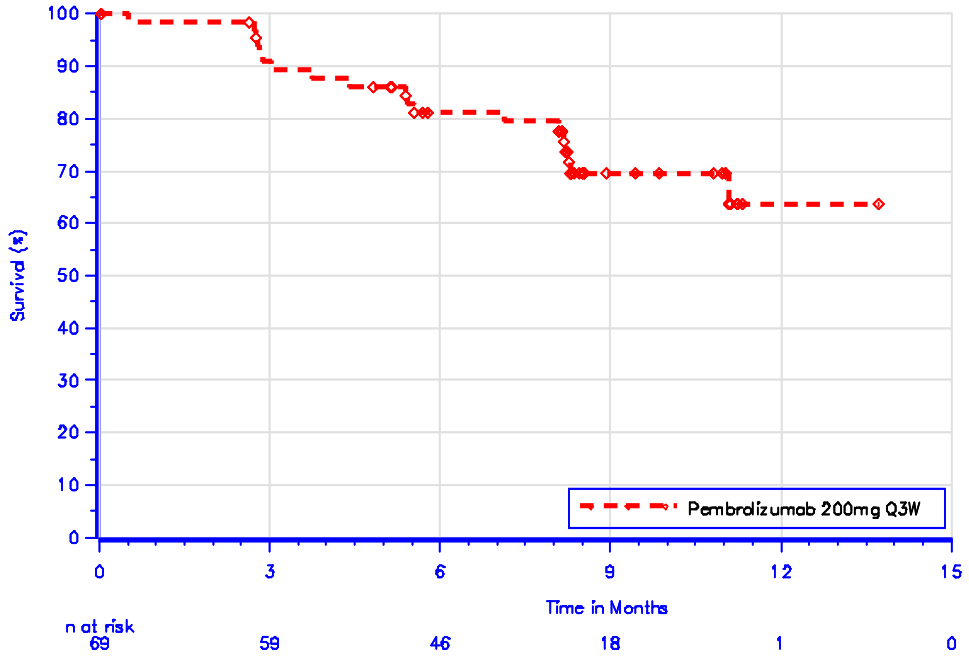
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Des Weiteren werden die Ergebnisse der drei Sensitävitätsanalysen im Folgenden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-46 und Abbildung 13; Tabelle 4-47 und Abbildung 8; Tabelle 4-48 und Abbildung 9). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Auswertung, die durch das unabhängige Review Komitee erfolgte.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Prüfarzt Sensitivitätsanalyse 1)	69	19 (27,5)	Not reached [11,1;-]	90,9 [80,8; 95,8]	81,3 [69,4; 88,9]	69,4 [55,6; 79,7]	63,6 [46,1; 76,8]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



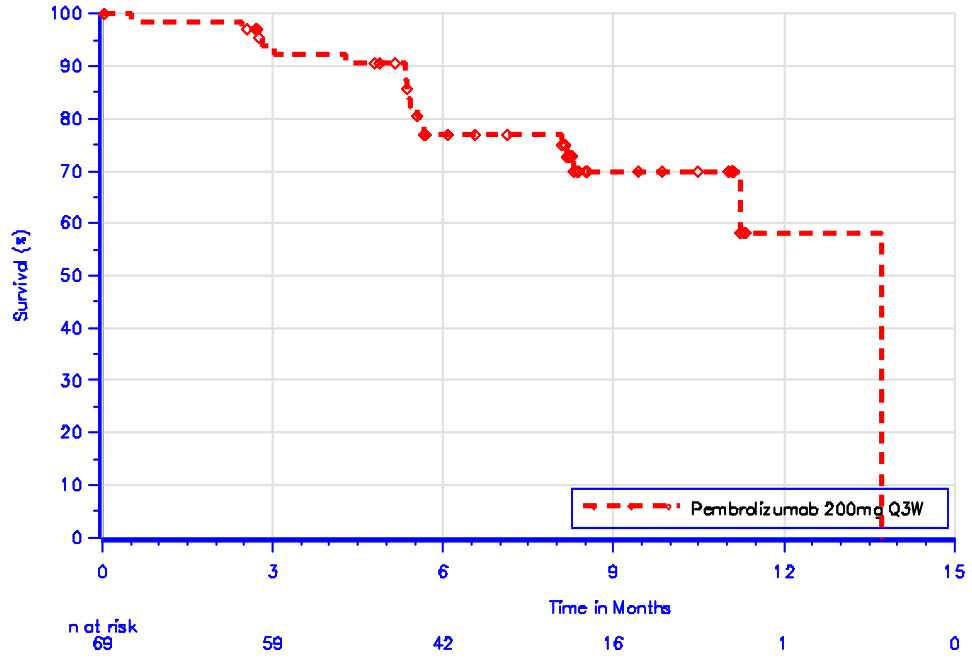
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse 1) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 2 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Sensitivitätsanalyse 2)	69	19 (27,5)	13,7 [11,2;13,7]	93,9 [84,4; 97,7]	77,0 [64,2; 85,7]	69,8 [55,3; 80,4]	58,2 [32,2; 77,2]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



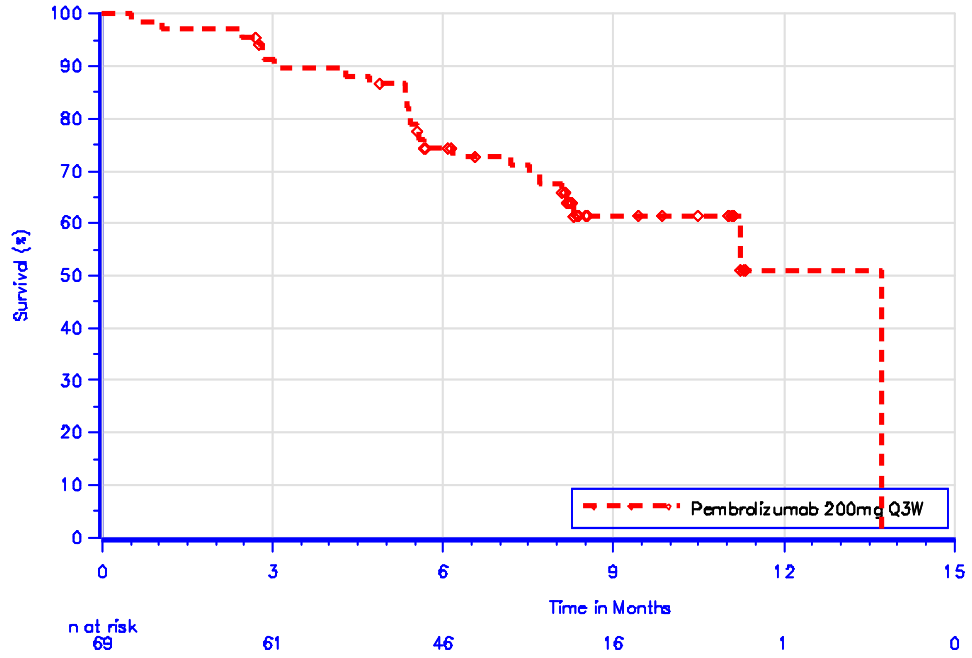
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 2) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 3 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Sensitivitätsanalyse 3)	69	26 (37,7)	13,7 [8,3;13,7]	91,2 [81,4; 95,9]	74,5 [62,2; 83,3]	61,3 [47,5; 72,4]	51,0 [28,9; 69,5]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 3) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Bestes Ansprechen

Dass Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt. Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 51 (73,9 %) der 69 Patienten. Davon erreichten 15 Patienten (21,7 %) eine komplette Remission und 36 Patienten (52,2 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,7 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 8,7 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 34 Patienten (66,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 13 Patienten (25,5 %). Bei 11 Patienten (15,9 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 5 Patienten (7,2 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,9 %) konnten nicht ausgewertet werden. (siehe Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	69	15 (21,7)	[12,7; 33,3]
Partielle Remission (PR)	69	36 (52,2)	[39,8; 64,4]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**69**	**51 (73,9)**	**[61,9; 83,7]**
Stabile Erkrankung	69	11 (15,9)	[8,2; 26,7]
Progression	69	5 (7,2)	[2,4; 16,1]
Nicht auswertbar	69	2 (2,9)	[0,4; 10,1]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Complete Remission; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PR: Partial Remission; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w (N[b]=69)**
Anzahl der Patienten mit Ansprechen[c]	51
Zeit bis zum Ansprechen[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	3,3 (1,4)
Median (Spannweite)	2,7 (2,1-8,3)
Dauer des Ansprechens[d] (Monate)	
Median (Spannweite)[e]	8,7 (0,0+ - 11,1)
Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate(%)[f]	34 (66,7)
Dauer des Ansprechens ≥ 6 Monate(%)[f]	13 (25,5)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer basieren auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als komplette oder partielle Remission
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: '+' zeigt eine Zensierung der Ansprechrate an
f: Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Ansprechen
mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen im Folgenden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Auswertungen, die durch das unabhängige Review Komitee erfolgten.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	69	22 (31,9)	[21,2; 44,2]
Partielle Remission (PR)	69	25 (36,2)	[25,0; 48,7]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**69**	**47 (68,1)**	**[55,8; 78,8]**
Stabile Erkrankung	69	13 (18,8)	[10,4; 30,1]
Progression	69	7 (10,1)	[4,2; 19,8]
Nicht auswertbar	69	2 (2,9)	[0,4; 10,1]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
CR: Complete Remission; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PR: Partial Remission; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w (N^b = 69)**
Anzahl der Patienten mit Ansprechen[c]	47
Zeit bis zum Ansprechen[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	2,8 (0,6)
Median (Spannweite)	2,7 (2,0-5,7)
Dauer des Ansprechens[d] (Monate)	
Median (Spannweite)[e]	Not reached (0,0+ - 11,0+)
Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate(%)[f]	41 (87,2)
Dauer des Ansprechens ≥ 6 Monate(%)[f]	15 (31,9)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer basieren auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als komplette oder partielle Remission
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: '+' zeigt eine Zensierung der Ansprechrate an
f: Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Ansprechen
mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation.

Ergebnisse der Kohorte 2

Gesamtüberleben

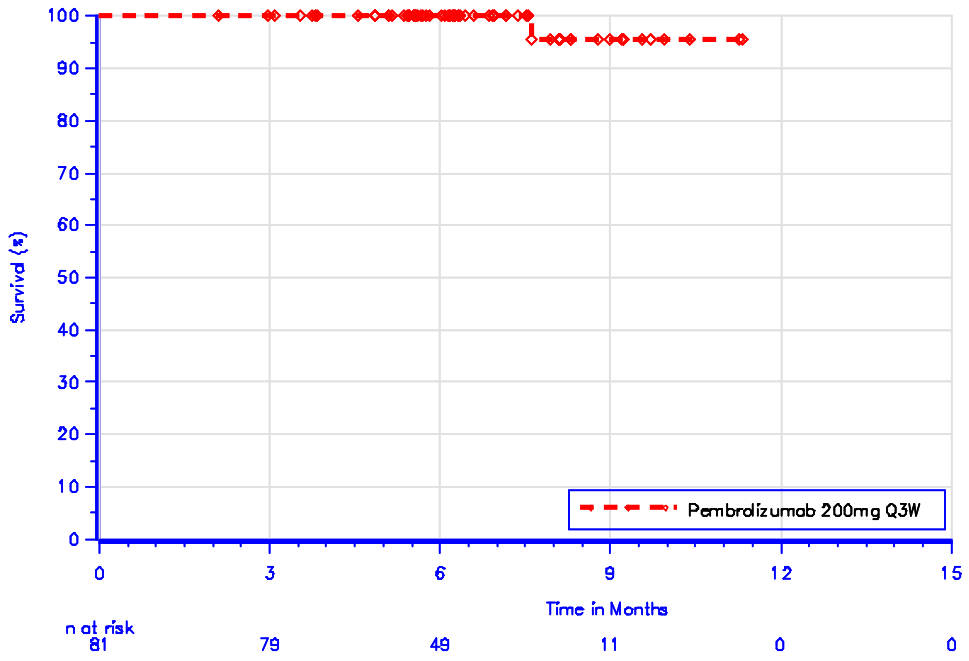
Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Von diesen ist bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung für die Auswertung des ersten Datenschnitts vom 27. Juni 2016 1 Patient (1,2 %) und für die Auswertung des zweiten Datenschnitts vom 25. September 2016 sind 2 Patienten (2,5 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 3 und Monat 6 beträgt für beide Datenschnitte jeweils 100,0 %

(95 %-KI: [100,0; 100,0]). Die Überlebensrate zu Monat 9 beträgt zum ersten Datenschnitt 95,5 % (95 %-KI: [71,9; 99,3]) und zum zweiten Datenschnitt 97,0 % (95 %-KI: [88,4; 99,2]). Die Überlebensrate zu Monat 12 wurde für die Auswertung zum ersten Datenschnitt nicht erreicht. Für die Auswertung zum zweiten Datenschnitt beträgt die Überlebensrate 97,0 % (95 %-KI: [88,4; 99,2]) (siehe Tabelle 4-53, Abbildung 10 und Abbildung 11). Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Endpunkt Gesamtüberleben 9,0 Monate.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Gesamtüberleben (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

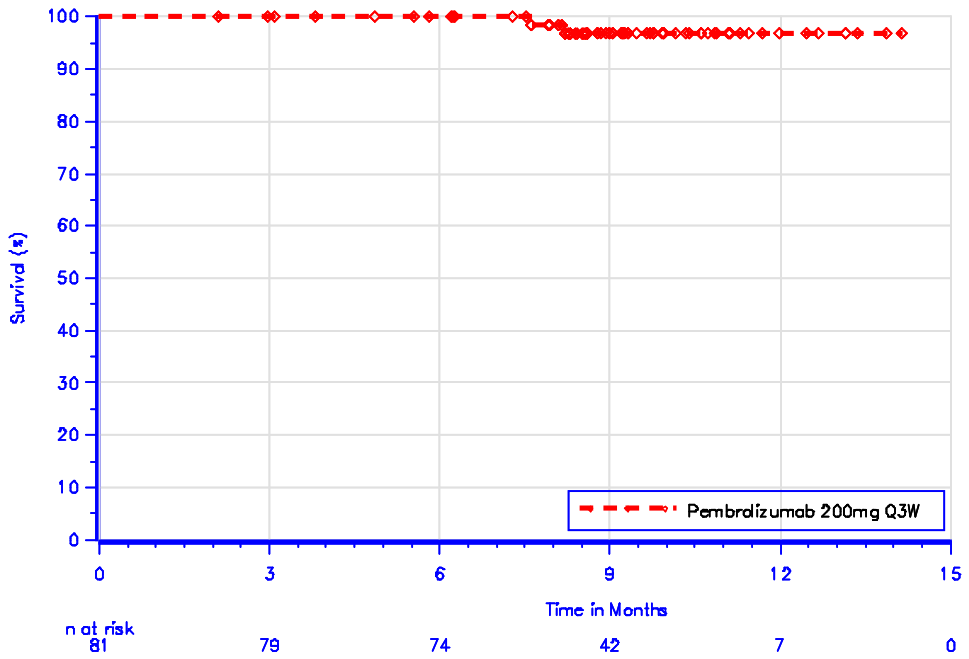
Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Datenschnitt: 27. Juni 2016							
Gesamtüberleben	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	95,5 [71,9; 99,3]	Not reached [-; -]
Datenschnitt: 25. September 2016							
Gesamtüberleben	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	97,0 [88,4; 99,2]	97,0 [88,4; 99,2]

a: Datenschnitt: pro Abschnittsüberschrift
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 27JUN2016

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 (Datenschnitt: 27. Juni 2016)



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 11: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2 (Datenschnitt: 25. September 2016)

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

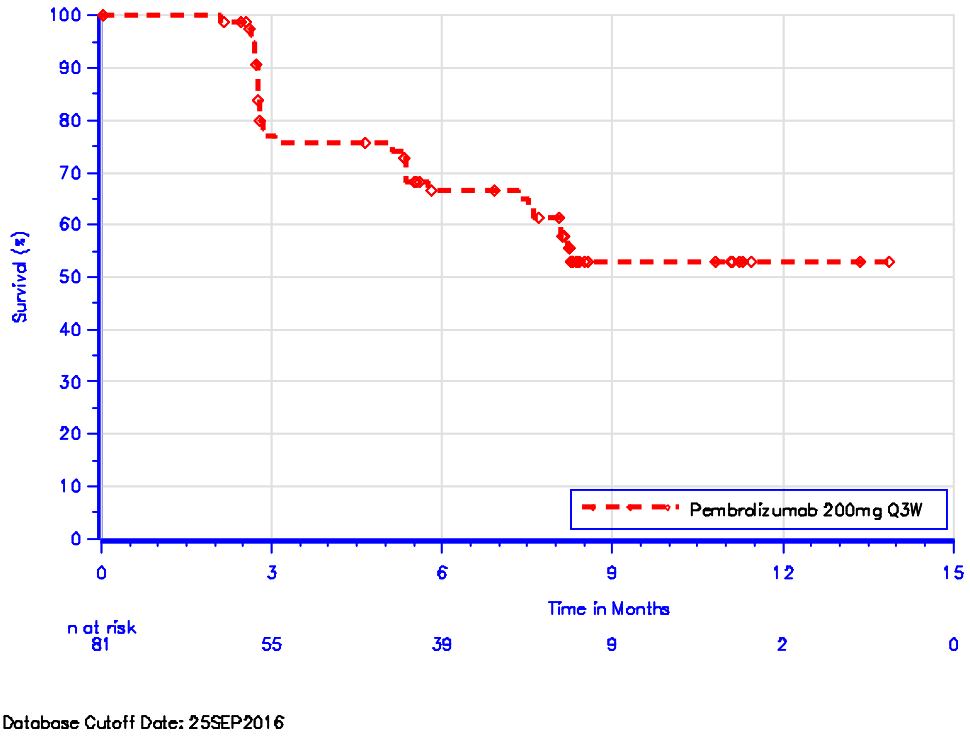
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt. Die Erhebung erfolgt anhand der IWG-Kriterien (2007) durch ein unabhängiges Review Komitee. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurde nicht erreicht. Bei 31 Patienten (38,3 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,0 % (95 %-KI: [65,7; 85,1]) zu Monat 3, bei 66,7 % (95 %-KI: [54,4; 76,3]) zu Monat 6, bei 52,9 % (95 %-KI: [39,5; 64,6]) zu Monat 9 und bei 52,9 % (95 %-KI: [39,5; 64,6]) zu Monat 12 (siehe Tabelle 4-54 und Abbildung 12).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w						
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Primäranalyse)	81	31 (38,3)	Not reached [7,6;-]	77,0 [65,7; 85,1]	66,7 [54,4; 76,3]	52,9 [39,5; 64,6]	52,9 [39,5; 64,6]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 25SEP2016

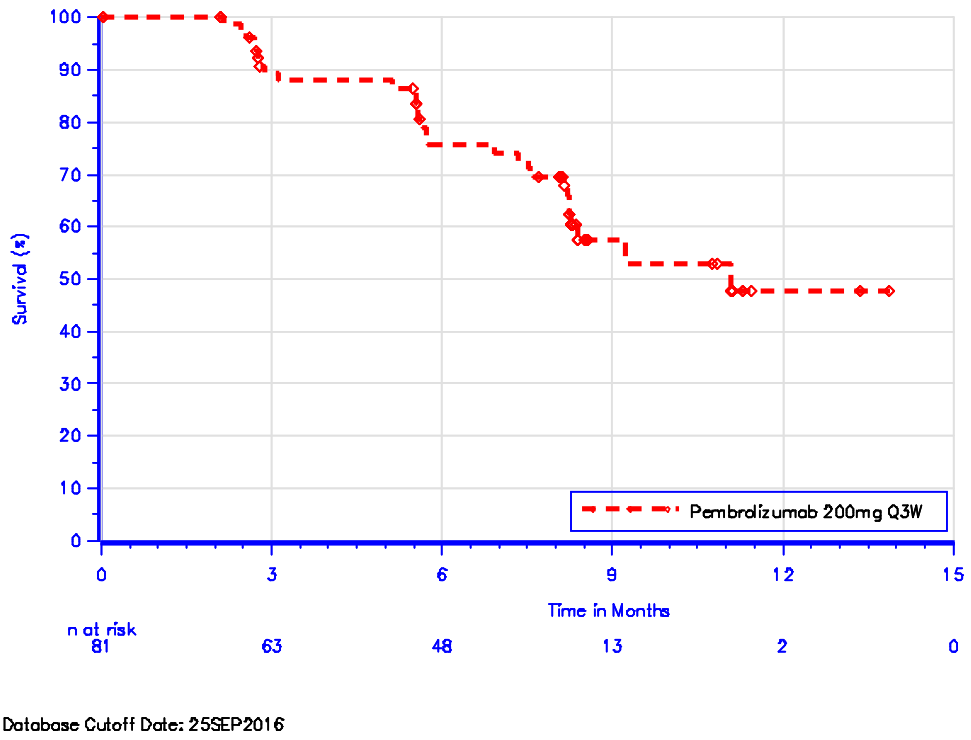
Abbildung 12: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Sensitävitätsanalysen im Folgenden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-55 und Abbildung 13; Tabelle 4-56 und Abbildung 14; Tabelle 4-57 und Abbildung 15). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Auswertung, die durch das unabhängige Review Komitee erfolgte.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w						
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Prüfarzt Sensitivitätsanalyse 1)	81	29 (35,8)	11,1 [8,2;-]	89,3 [79,8; 94,5]	75,8 [63,9; 84,2]	57,5 [43,6; 69,1]	47,7 [30,9; 62,8]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



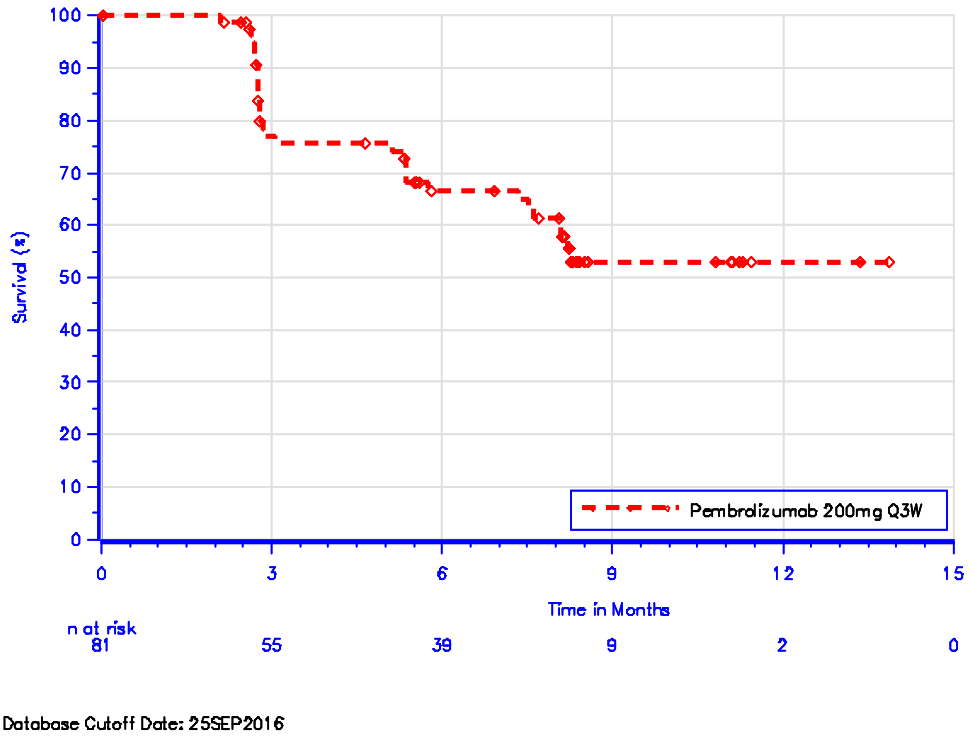
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 13: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Prüfarzt – Sensitivitätsanalyse 1) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 2 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w						
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Sensitivitätsanalyse 2)	81	31 (38,3)	Not reached [7,6;-]	77,0 [65,7; 85,1]	66,7 [54,4; 76,3]	52,9 [39,5; 64,6]	52,9 [39,5; 64,6]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



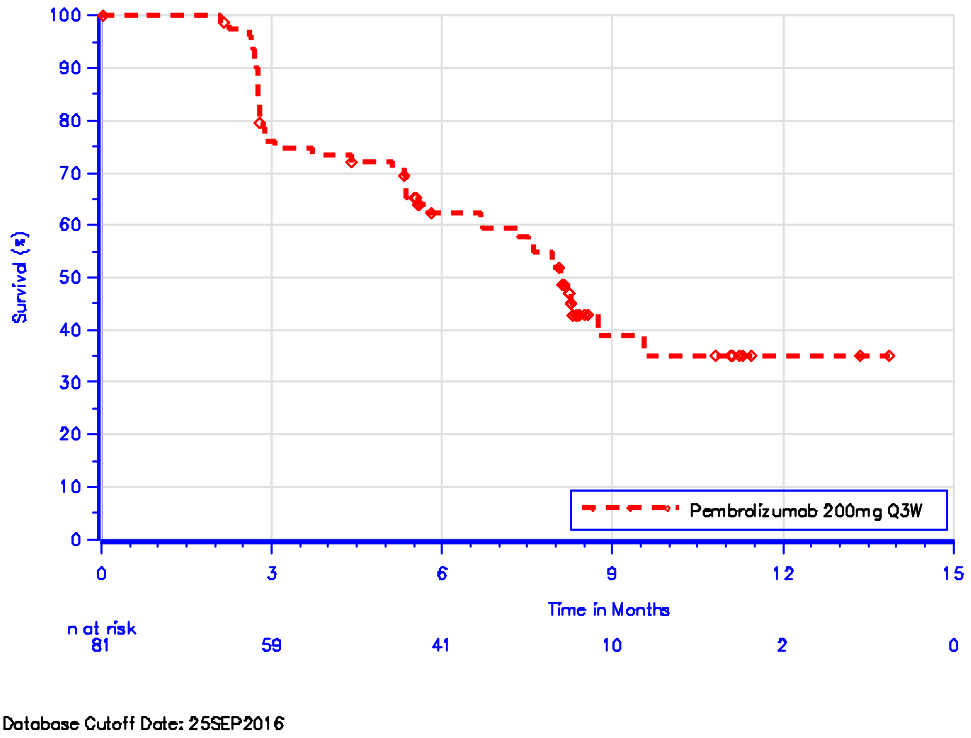
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 14: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 2) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Sensitivitätsanalyse 3 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w						
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (BICR Sensitivitätsanalyse 3)	81	43 (53,1)	8,1 [6,7;9,6]	75,9 [64,9; 83,9]	62,5 [50,7; 72,3]	38,9 [25,9; 51,7]	35,0 [21,7; 48,7]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
BICR: Blinded Independent Central Review; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 15: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (unabhängiges Review Komitee – Sensitivitätsanalyse 3) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Bestes Ansprechen

Dass Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt

Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt. Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 52 (64,2 %) der 81 Patienten. Davon erreichten 20 Patienten (24,7 %) eine komplette Remission und 32 Patienten (39,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,8 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 31 Patienten (59,6 %) und für ≥ 6 Monate bei 9 Patienten (17,3 %). Bei 10 Patienten (12,3 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 17 Patienten (21,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,5 %) konnten nicht ausgewertet werden. (siehe Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	81	20 (24,7)	[15,8; 35,5]
Partielle Remission (PR)	81	32 (39,5)	[28,8; 51,0]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**81**	**52 (64,2)**	**[52,8; 74,6]**
Stabile Erkrankung	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]
Progression	81	17 (21,0)	[12,7; 31,5]
Nicht auswertbar	81	2 (2,5)	[0,3; 8,6]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
BICR: Blinded Independent Central Review; CR: Complete Remission; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PR: Partial Remission; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w (N[b] = 81)**
Anzahl der Patienten mit Ansprechen[c]	52
Zeit bis zum Ansprechen[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	3,0 (0,9)
Median (Spannweite)	2,8 (2,2-5,6)
Dauer des Ansprechens[d] (Monate)	
Median (Spannweite)[e]	Not reached (0,0+ - 8,7+)
Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate(%)[f]	31(59,6)
Dauer des Ansprechens ≥ 6 Monate(%)[f]	9(17,3)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer basieren auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als komplette oder partielle Remission
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: '+' zeigt eine Zensierung der Ansprechrate an
f: Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Ansprechen
q3w: alle drei Wochen; mg: Milligramm; SD: Standard Deviation.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Sensitävitätsanalysen im Folgenden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Auswertungen, die durch das unabhängige Review Komitee erfolgten.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	81	23 (28,4)	[18,9; 39,5]
Partielle Remission (PR)	81	31 (38,3)	[27,7; 49,7]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**81**	**54 (66,7)**	**[55,3; 76,8]**
Stabile Erkrankung	81	16 (19,8)	[11,7; 30,1]
Progression	81	9 (11,1)	[5,2; 20,0]
Nicht auswertbar	81	2 (2,5)	[0,3; 8,6]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
CR: Complete Remission; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PR: Partial Remission; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w (N[b] = 81)**
Anzahl der Patienten mit Ansprechen[c]	54
Zeit bis zum Ansprechen[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	3,1 (1,0)
Median (Spannweite)	2,8 (2,1-8,3)
Dauer des Ansprechens[d] (Monate)	
Median (Spannweite)[e]	8,5 (0,0+ - 10,6+)
Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate(%)[f]	35(64,8)
Dauer des Ansprechens ≥ 6 Monate(%)[f]	11(20,4)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer basieren auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als komplette oder partielle Remission
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: '+' zeigt eine Zensierung der Ansprechrate an
f: Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Ansprechen
mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation.

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

Ergebnisse der Kohorte B

Gesamtüberleben

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erzielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung drei Patienten verstorben (3,8 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate beträgt 98,7 % (95 %-KI: [91,0; 99,8]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor (siehe Tabelle 4-62). Angaben über die mediane Beobachtungszeit sowie eine Kaplan-Meier-Kurve sind nicht verfügbar.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesamtüberleben (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben	N[b]	Patient-en mit Ereig-nis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]							
Gesamtüberleben	80	3 (3,8)	not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	98,7 [91,0; 99,8]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: not available.

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt. Die Erhebung erfolgt anhand der IWG-Kriterien (2007) durch ein unabhängiges Review Komitee. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,0 Monate. Bei 24 Patienten (30,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 76,9 % (95 %-KI: [64,9; 85,3]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor (siehe Tabelle 4-63).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]							
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	80	24 (30,0)	10,0 [8,4; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	76,9 [64,9; 85,3]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: not available.

Bestes Ansprechen

Dass Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt. Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 53 (66,3 %) der 80 Patienten. Davon erreichten 7 Patienten (8,8 %) eine komplette Remission und 46 Patienten (57,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,1 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 7,8 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 38 Patienten (71,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 14 Patienten (26,4 %). Bei 18 Patienten (22,5 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 6 Patienten (7,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 3 Patienten (3,8 %) konnten nicht ausgewertet werden. (siehe Tabelle 4-64 uns Tabelle 4-65).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	95% KI[c]
Komplette Remission (CR)	80	7 (8,8)	[3,6; 17,2]
Partielle Remission (PR)	80	46 (57,5)	[45,9; 68,5]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**80**	**53 (66,3)**	**[54,8; 76,4]**
Stabile Erkrankung	80	18 (22,5)	[13,9; 33,2]
Progression	80	6 (7,5)	[2,8; 15,6]
Nicht auswertbar	80	3 (3,8)	[0,8; 10,6]

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
CR: Complete Remission; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PR: Partial Remission.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]**
	(N[b] = 80)
Anzahl der Patienten mit Ansprechen[c]	53
Zeit bis zum Ansprechen[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)
Median (Spannweite)	2,1 (1,6 - 5,7)
Dauer des Ansprechens[d] (Monate)	
Median (Spannweite)[e]	7,79 (0,0+ - 9,5+)
Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate (%)[f]	38 (71,7)
Dauer des Ansprechens ≥ 6 Monate (%)[f]	14 (26,4)

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer basieren auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als komplette oder partielle Remission
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: '+' zeigt eine Zensierung der Ansprechrate an
f: Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Ansprechen
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n.a.: not available; SD: Standard Deviation.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Sensitävitätsanalysen im Folgenden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67). Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Auswertungen, die durch das unabhängige Review Komitee erfolgten.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	80	22 (27,5)	[18,1; 38,6]
Partielle Remission (PR)	80	36 (45,0)	[33,8; 56,5]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**80**	**58 (72,5)**	**[61,4; 81,9]**
Stabile Erkrankung	80	18 (22,5)	[13,9; 33,2]
Progression	80	3 (3,8)	[0,8; 10,6]
Nicht auswertbar	80	1 (1,3)	[0,0; 6,8]

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
CR: Complete Remission; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; PR: Partial Remission.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse 1 der Studie Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]**
	(N[b]=80)
Anzahl der Patienten mit Ansprechen[c]	58
Zeit bis zum Ansprechen[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	n.a. (n.a.)
Median (Spannweite)	n.a. (n.a. - n.a.)
Dauer des Ansprechens[d] (Monate)	
Median (Spannweite)[e]	9,1 (0,0+ - 9,5+)
Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate(%)[f]	37 (63,8)
Dauer des Ansprechens ≥ 6 Monate(%)[f]	13 (22,4)

a: Datenschnitt: 20. August 2015

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer basieren auf Patienten mit einem besten Gesamtansprechen als komplette oder partielle Remission

d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

e: '+' zeigt eine Zensierung der Ansprechrate an

f: Die Berechnung der Prozentangaben bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten mit einem Ansprechen

kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n.a.: not available; SD: Standard Deviation.

Ergebnisse des GHSG Registers

Ergebnisse der Kohorte 1a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 31 Patienten verstorben (62,0 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 33,2 Monate. Die Überlebensrate beträgt 91,8 % (95 %-KI: [84,2; 99,5]) zu Monat 3 und Monat 6, 77,6 % (95 %-KI: [65,9; 89,2]) zu Monat 9, 69,4 % (95 %-KI: [56,5; 82,3]) zu Monat 12, 62,9 % (95 %-KI: [49,3; 76,6]) zu Monat 24 und 46,1 % (95 %-KI: [31,5; 60,8]) zu Monat 36 (siehe Tabelle 4-68 und Abbildung 16). Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Endpunkt Gesamtüberleben 27,8 Monate.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Gesamtüberleben (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

Gesamt-überleben	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 36[c] in % [95 %-KI]
GHSG Register: Kohorte 1a[a]									
Gesamt-überleben	50	31 (62,0)	33,2 [20,9; 61,9]	91,8 [84,2; 99,5]	91,8 [84,2; 99,5]	77,6 [65,9; 89,2]	69,4 [56,5; 82,3]	62,9 [49,3; 76,6]	46,1 [31,5; 60,8]

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten von mehreren verschiedenen Studien kommen
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
GHSG: German Hodgkin Study Group; KI: Konfidenzintervall.

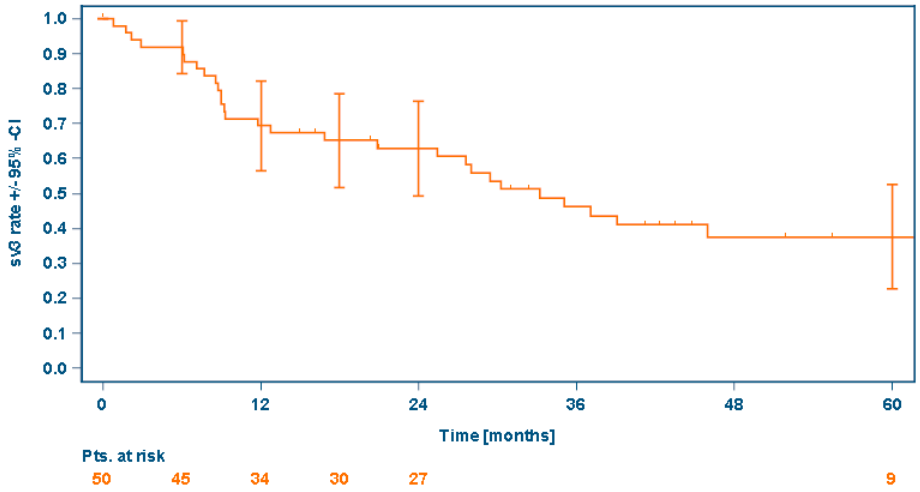


Abbildung 16: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben des GHSG Registers – Kohorte 1a

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt. Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,8 Monate Bei 43 Patienten (86,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 83,7 % (95 %-KI: [73,3; 94,0]) zu Monat 3, 77,6 % (95 %-KI: [65,9; 89,2]) zu Monat 6, 59,2 % (95 %-KI: [45,4; 72,9]) zu Monat 9, 44,9 % (95 %-KI: [31,0; 58,8]) zu Monat 12, 23,7 % (95 %-KI: [11,6; 35,8]) zu Monat 24 und 19,0 % (95 %-KI: [7,7; 30,3]) zu Monat 36 (siehe Tabelle 4-69 und Abbildung 17).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 24[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 36[c] in % [95 %-KI]**
GHSG Register: Kohorte 1a[a]									
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	50	43 (86,0)	10,8 [8,6; 15,5]	83,7 [73,3; 94,0]	77,6 [65,9; 89,2]	59,2 [45,4; 72,9]	44,9 [31,0; 58,8]	23,7 [11,6; 35,8]	19,0 [7,7; 30,3]

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten von mehreren verschiedenen Studien kommen
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
GHSG: German Hodgkin Study Group; KI: Konfidenzintervall.

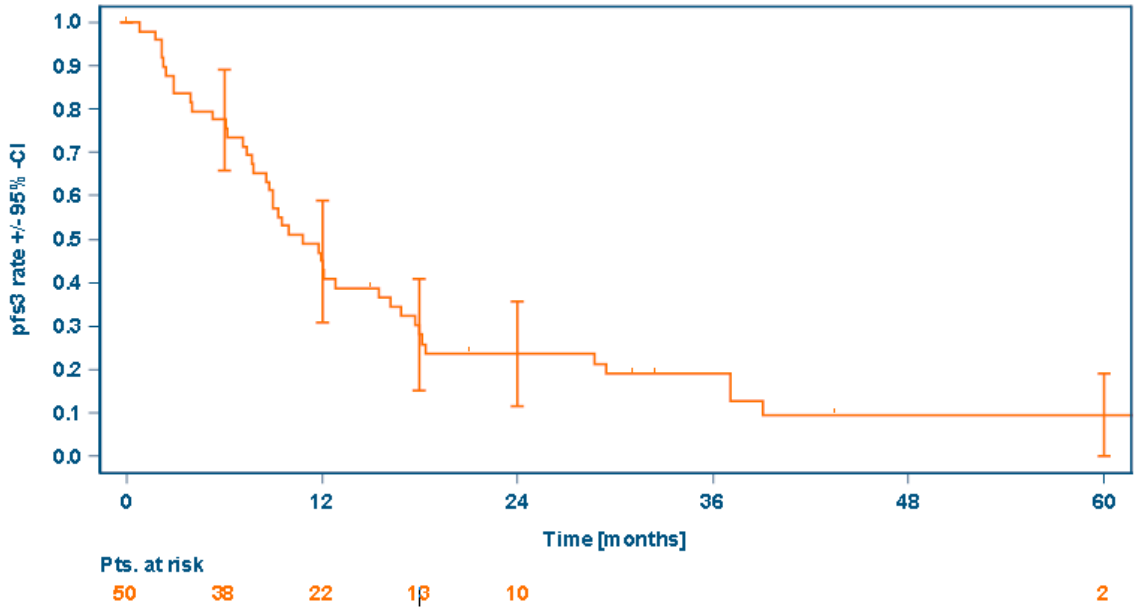


Abbildung 17: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung des GHSG Registers – Kohorte 1a

Für die GHSG Registerdaten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, da das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nicht über ein unabhängiges Review Komitee erhoben worden ist.

Bestes Ansprechen

Dass Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt. Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 15 Patienten (30,0 %). Davon erreichten 11 Patienten (22,0 %) eine komplette Remission und 4 Patienten (8,0 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei einem Patienten (2,0 %) lag eine stabile Erkrankung vor, während bei 16 Patienten (32,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 18 Patienten (36,0 %) konnten nicht ausgewertet werden (siehe Tabelle 4-70).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**GHSG Register: Kohorte 1a[a]**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	50	11 (22,0)	[11,5; 36,0]
Partielle Remission (PR)	50	4 (8,0)	[2,2; 19,2]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**50**	**15 (30,0)**	**[17,9; 44,6]**
Stabile Erkrankung	50	1 (2,0)	[0,1; 10,6]
Progression	50	16 (32,0)	[19,5; 46,7]
Nicht auswertbar	50	18 (36,0)	[22,9; 50,8]

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
CR: Complete Remission; GHSG: German Hodgkin Study Group; KI: Konfidenzintervall; PR: Partial Remission.

Für die GHSG Registerdaten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, da die objektive Ansprechrate, die komplette Remission, die partielle Remission, die stabile Erkrankung, die Progression sowie die Kategorie „nicht auswertbar“ nicht über ein unabhängiges Review Komitee erhoben worden sind.

Ergebnisse der Kohorte 2a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 7 Patienten verstorben (87,5 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 27,1 Monate. Die Überlebensrate beträgt 75,0 % (95 %-KI: [45,0; 100,0]) zu Monat 3, 62,5 % (95 %-KI: [29,0; 96,0]) zu Monat 6, Monat 9 und Monat 12 und 50,0 % (95 %-KI: [15,4; 84,6]) zu Monat 24 und Monat 36 (siehe Tabelle 4-71 und Abbildung 18). Die mediane Beobachtungszeit betrug für den Endpunkt Gesamtüberleben 27,1 Monate.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtüberleben (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 24[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 36[c] in % [95 %-KI]
GHSG Register: Kohorte 2a[a]									
Gesamtüberleben	8	7 (87,5)	27,1 [1,8; 68,1]	75,0 [45,0; 100,0]	62,5 [29,0; 96,0]	62,5 [29,0; 96,0]	62,5 [29,0; 96,0]	50,0 [15,4; 84,6]	50,0 [15,4; 84,6]

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten von mehreren verschiedenen Studien kommen
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
GHSG: German Hodgkin Study Group; KI: Konfidenzintervall.

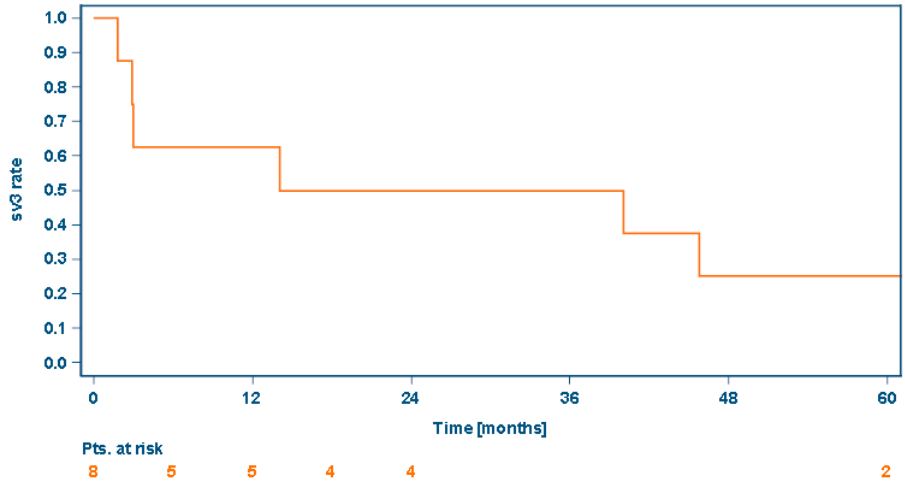


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben des GHSG Registers – Kohorte 2a

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt. Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 7,7 Monate Bei 8 Patienten (100,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 62,5 % (95 %-KI: [29,0; 96,0]) zu Monat 3, 50,0 % (95 %-KI: [15,4; 84,6]) zu Monat 6,

Monat 9 und Monat 12 und 12,5 % (95 %-KI: [0,0; 35,4]) zu Monat 24 und Monat 36 (siehe Tabelle 4-72 und Abbildung 19).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 24[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 36[c] in % [95 %-KI]**
GHSG Register: Kohorte 2a[a]									
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	8	8 (100)	7,7 [1,4; 20,6]	62,5 [29,0; 96,0]	50,0 [15,4; 84,6]	50,0 [15,4; 84,6]	50,0 [15,4; 84,6]	12,5 [0,0; 35,4]	12,5 [0,0; 35,4]

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten von mehreren verschiedenen Studien kommen
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
GHSG: German Hodgkin Study Group; KI: Konfidenzintervall.

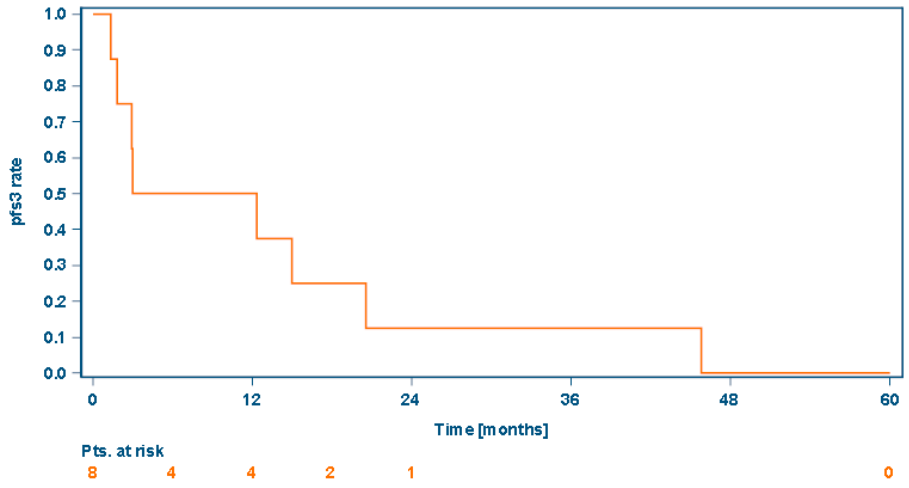


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung des GHSG Registers – Kohorte 2a

Für die GHSG Registerdaten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, da das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nicht über ein unabhängiges Review Komitee erhoben worden ist.

Bestes Ansprechen

Dass Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt

Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt. Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 3 Patienten (37,5 %). Bei allen drei Patienten handelte es sich um eine komplette Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei keinem Patienten lag eine stabile Erkrankung vor während bei 3 Patienten (37,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (25,0 %) konnten nicht ausgewertet werden (siehe Tabelle 4-73).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

Endpunkt	**GHSG Register: Kohorte 2a[a]**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Komplette Remission (CR)	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Partielle Remission (PR)	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Objektive Ansprechrate (CR+PR)	**8**	**3 (37,5)**	**[8,5; 75,5]**
Stabile Erkrankung	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Progression	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Nicht auswertbar	8	2 (25,0)	[3,2; 65,1]

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten von mehreren verschiedenen Studien kommen
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
CR: Complete Remission; GHSG: German Hodgkin Study Group; KI: Konfidenzintervall; PR: Partial Remission.

Für die GHSG Registerdaten konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, da die objektive Ansprechrate, die komplette Remission, die partielle Remission, die stabile Erkrankung, die Progression sowie die Kategorie „nicht auswertbar“ nicht über ein unabhängiges Review Komitee erhoben worden sind.

4.3.2.3.3.2 Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 087	Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte. Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur Operationalisierung „Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung“ die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 von Studienbeginn bis zur Woche 24 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihrer Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (40) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (14). **B-Symptomatik** <u>Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen</u>: Der Endpunkt ist definiert als Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis zu dem keine B-Symptome vorlagen und dem frühestens Datum, zu dem mindestens eines der drei B-Symptome auftrat. <u>Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik</u>: Der Endpunkt ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.

Studie	Operationalisierung
Checkmate 205	Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 von Studienbeginn bis zur Woche 25 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 9, 17, 25, 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2) erhoben. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (40) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden. **B-Symptomatik** Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik: Der Endpunkt ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30	

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

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Ergebnisse der Kohorte 1

In der Studie KEYNOTE 087 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 24 lag für Kohorte 1 über 70 % (71,0 %). Außerdem wurde sowohl die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik als auch die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen dargestellt.

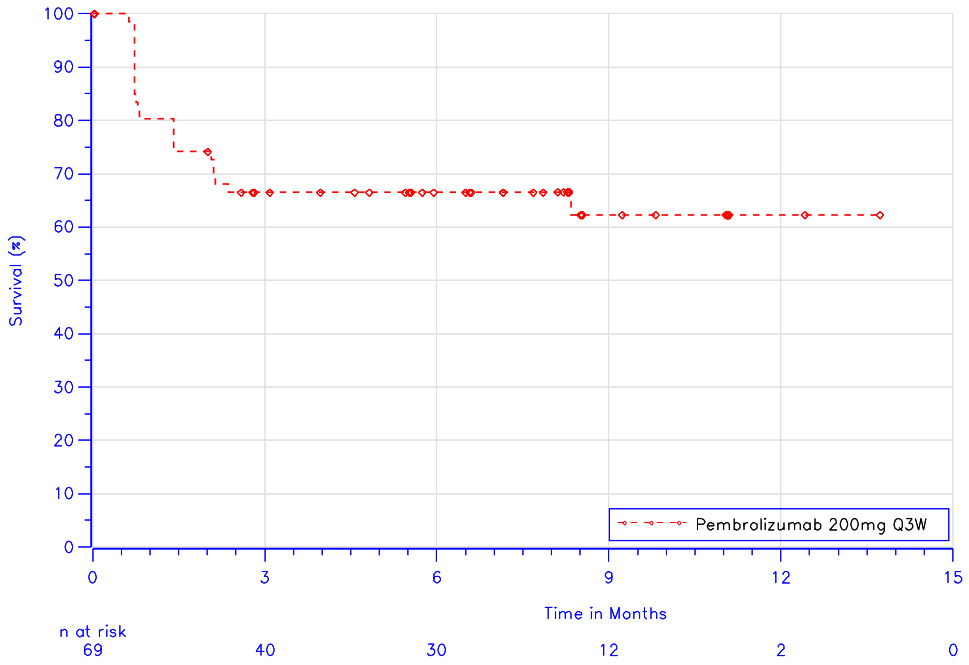
Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen lag zwischen 21,7 % (Subskala Finanzielle Schwierigkeiten) und 39,1 % (Subskala Übelkeit und Erbrechen). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik wurde in keiner der 9 Subskalen erreicht (siehe Tabelle 4-75). Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven für die verschiedenen Symptomsubskalen sind in Abbildung 20 bis Abbildung 28 dargestellt.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

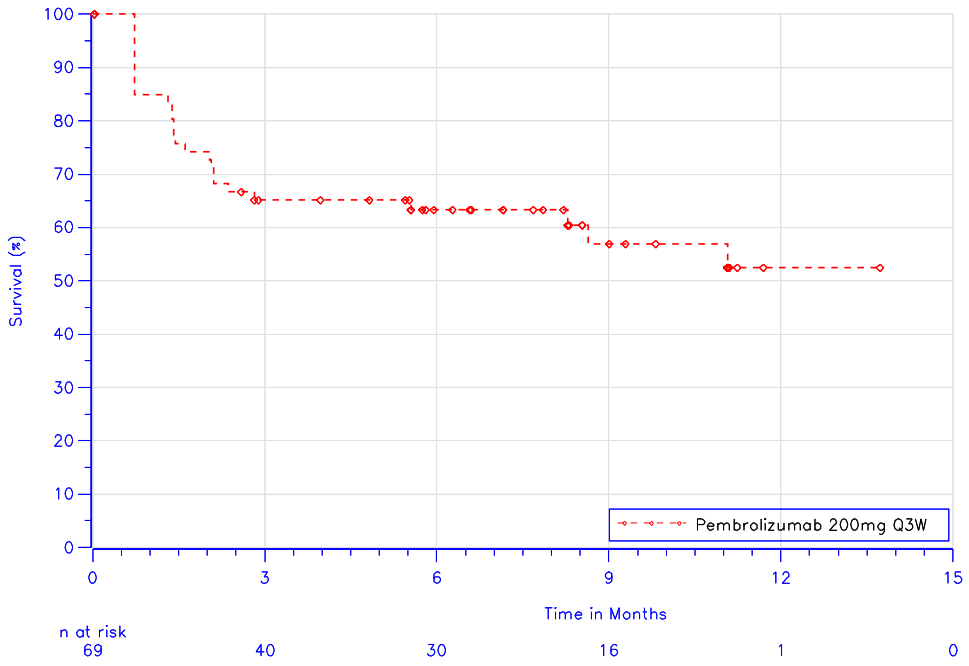
Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)			
Erschöpfung	69	23 (33,3)	Not reached [8,3;-]
Übelkeit und Erbrechen	69	27 (39,1)	Not reached [8,3;-]
Schmerzen	69	22 (31,9)	Not reached [8,3;-]
Dyspnoe	69	19 (27,5)	Not reached [-;-]
Schlaflosigkeit	69	24 (34,8)	Not reached [8,5;-]
Appetitverlust	69	17 (24,6)	Not reached [-;-]
Verstopfung	69	20 (29,0)	Not reached [9,0;-]
Diarrhö	69	22 (31,9)	Not reached [-;-]
Finanzielle Schwierigkeiten	69	15 (21,7)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



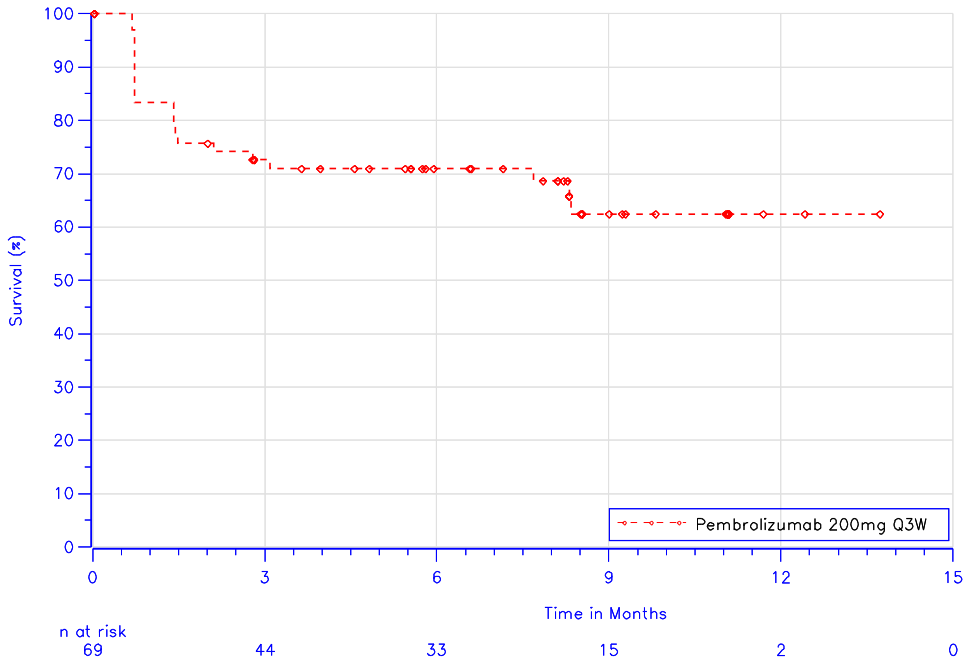
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 20: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



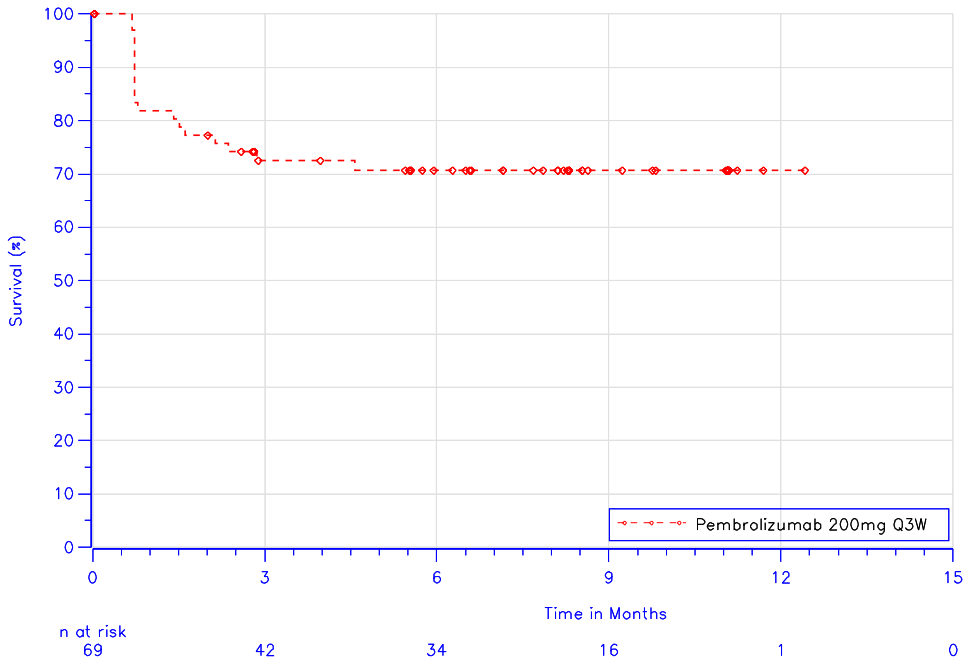
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 21: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



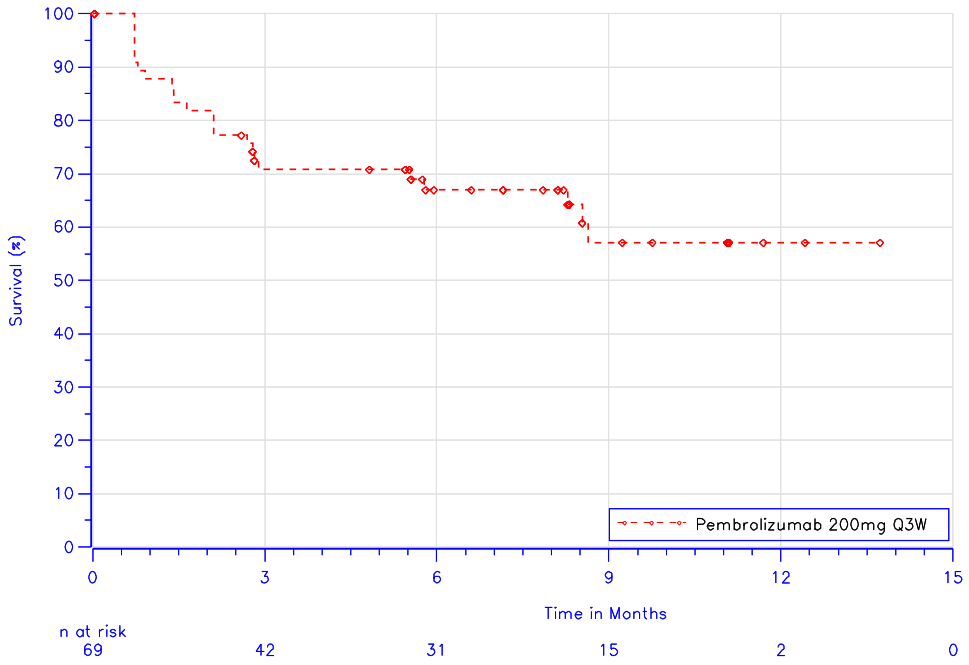
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 22: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



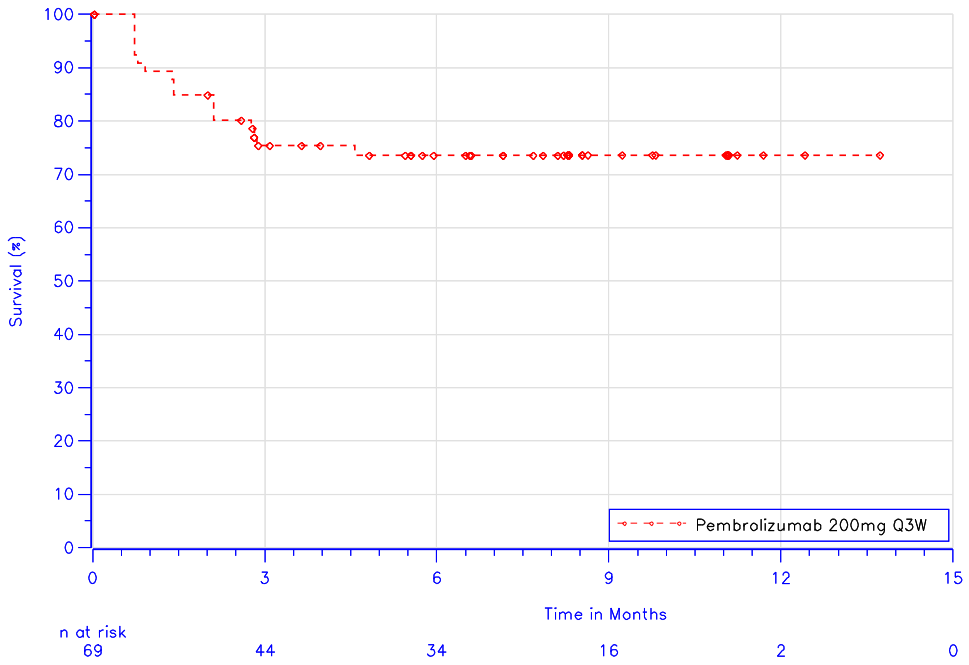
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 23: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



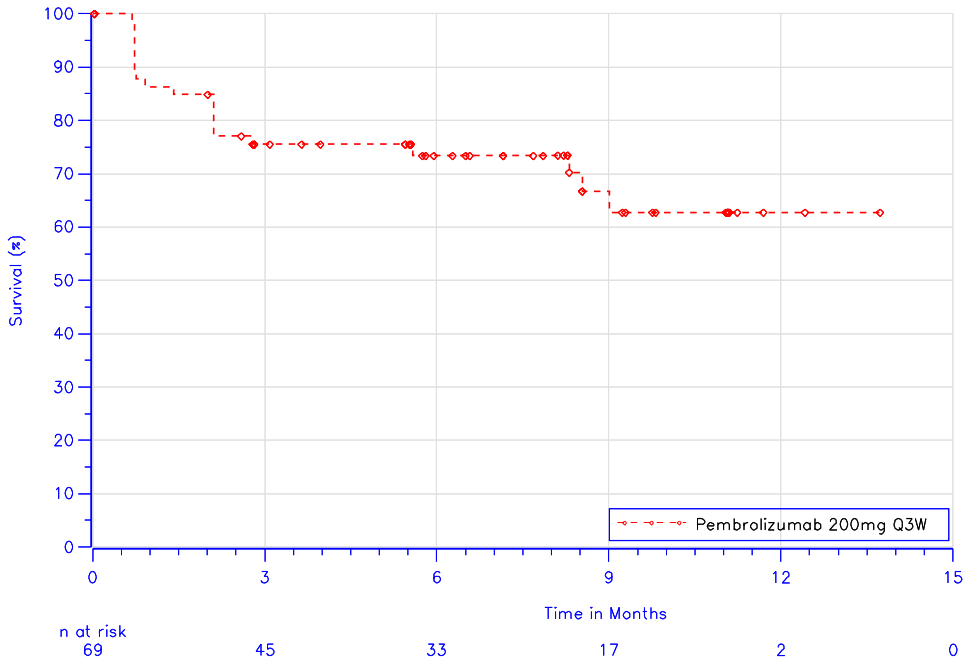
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 24: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



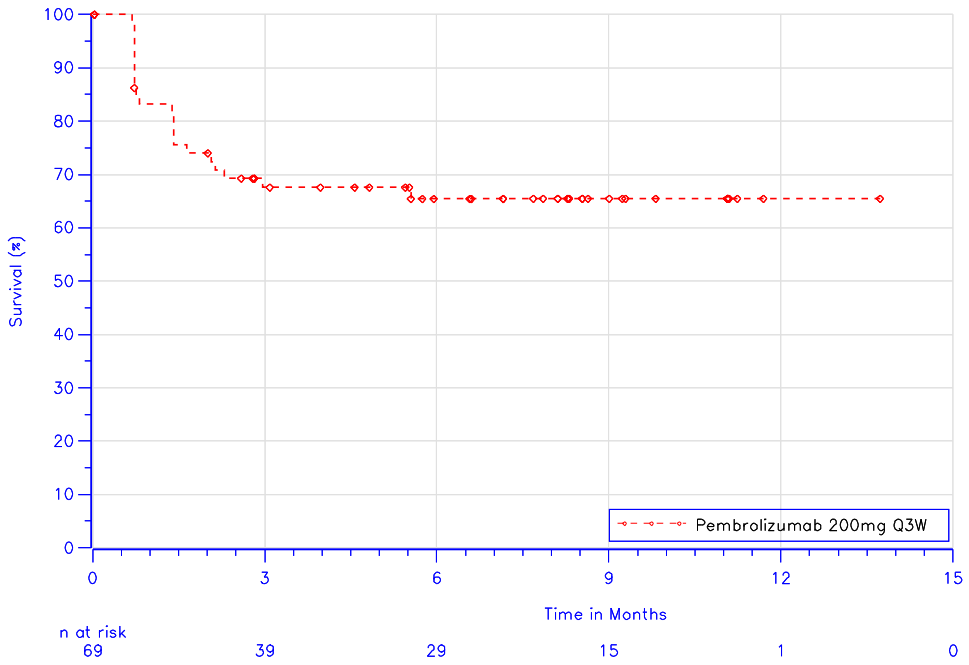
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 25: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



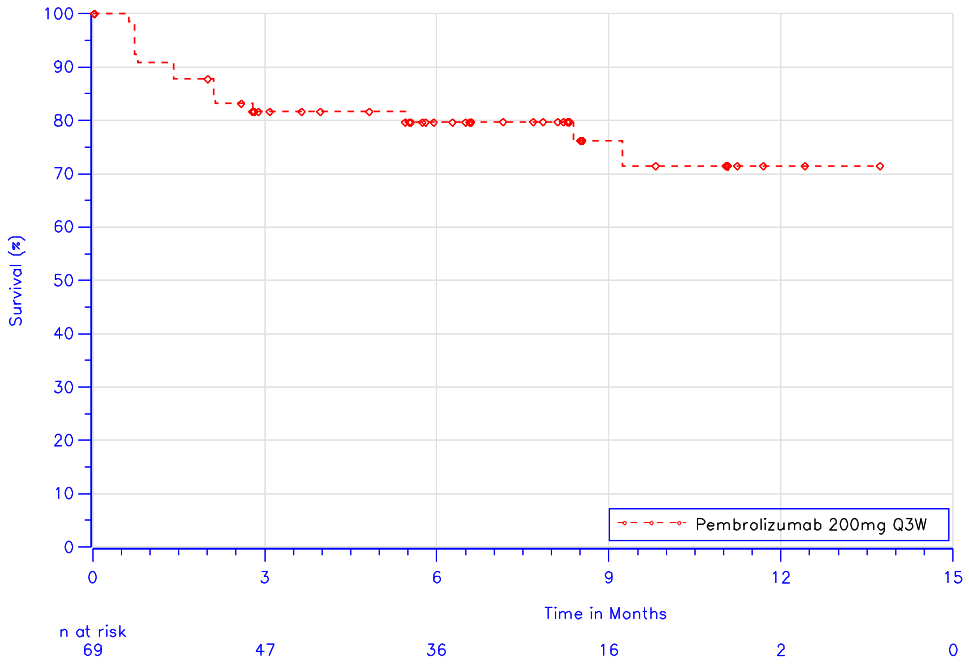
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 26: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 27: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 28: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Finanzielle Schwierigkeiten ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten (siehe Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a] **EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**	**Pembrolizumab 200 mg q3w**				
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Woche 24 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)**
Erschöpfung	69	48	42,6 (28,8)	25,0 (26,0)	-17,6 (3,6)
Übelkeit und Erbrechen	69	48	11,8 (19,4)	5,2 (12,5)	-6,6 (3,1)
Schmerzen	69	48	27,1 (32,0)	12,8 (24,1)	-14,2 (3,9)
Dyspnoe	69	48	28,5 (26,6)	15,3 (20,6)	-13,2 (4,4)
Schlaflosigkeit	69	48	29,9 (27,7)	18,8 (25,6)	-11,1 (4,0)
Appetitverlust	69	48	22,2 (27,8)	8,3 (16,1)	-13,9 (3,8)
Verstopfung	69	48	15,3 (26,6)	6,9 (15,3)	-8,3 (3,5)
Diarrhö	69	48	7,6 (15,7)	7,6 (18,5)	0,0 (3,3)
Finanzielle Schwierigkeiten	69	48	33,3 (37,0)	24,3 (31,3)	-9,0 (4,4)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w				
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	N[b]	N[c]	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 24 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.					

Die Tabelle 4-77 zeigt die Ursachen für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 24. Die Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 beträgt 71,0 % zu Woche 24. Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, Tod, Studienabbruch wegen Krankheitsprogression, Studienabbruch aus anderen Gründen oder keiner geplanten Visite.

Tabelle 4-77: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) zu Woche 24

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 69 n (%)
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	5 (7,2)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	1 (1,4)
Tod	1 (1,4)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	1 (1,4)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (1,4)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)
Patient verstorben	0 (0,0)
Keine geplante Visite	1 (1,4)
Erwartete Vollständigkeit	64 (92,8)
Nicht vollständig	15 (21,7)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (5,8)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,4)
Andere	5 (7,2)
Trotz Visite keine Angabe	5 (7,2)
Vollständig	49 (71,0)
Compliance gemäß Protokoll[d]	49 (76,6)
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt mg: Milligramm; PRO: Patient-Reported Outcome; q3w: alle drei Wochen.	

In Tabelle 4-78 werden die Patienten, für die zu Woche 24 keine Werte für den EORTC QLQ-C30 vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt. Es wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Baseline-Charakteristika der

Patienten, mit vollständiger und der Patienten mit unvollständiger Erhebung der Fragebögen festgestellt.

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=49	N[c]=20
Geschlecht		
Männlich	26 (53,1)	10 (50,0)
Weiblich	23 (46,9)	10 (50,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	37,7 (10,8)	35,3 (11,0)
Median (Spannweite)	37,0 (20,0-64,0)	32,0 (19,0-63,0)
Alter		
< 65 Jahre	49 (100,0)	20 (100,0)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautfarbe		
Weiß	38 (77,6)	19 (95,0)
Nicht-Weiß	10 (20,4)	1 (5,0)
fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)
Region		
USA	12 (24,5)	1 (5,0)
Ex-USA	37 (75,5)	19 (95,0)
Region		
Europa	22 (44,9)	15 (75,0)
Nicht-Europa	27 (55,1)	5 (25,0)
Region		
WHO Stratum A	47 (95,9)	20 (100,0)
Rest	2 (4,1)	0 (0,0)
Histologischer Subtyp		
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	39 (79,6)	16 (80,0)
Klassisches HL - Mischtyp	8 (16,3)	1 (5,0)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	1 (2,0)	3 (15,0)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	0 (0,0)	0 (0,0)
fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus[d]		
0	20 (40,8)	9 (45,0)
1	28 (57,1)	11 (55,0)
2	1 (2,0)	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
< 3	1 (2,0)	0 (0,0)
≥ 3	48 (98,0)	20 (100,0)
Mittelwert (SD)	4,5 (1,7)	4,6 (1,6)
Median (Spannweite)	4,0 (2,0-12,0)	4,0 (3,0-7,0)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=49	N[c]=20
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[e]		
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	35 (71,4)	18 (90,0)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	14 (28,6)	2 (10,0)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien		
Ja	49 (100,0)	20 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte		
Ja	26 (53,1)	5 (25,0)
Nein	23 (46,9)	15 (75,0)
Zeit nach SZT bis Rückfall (Monate)		
<12 Monaten	20 (40,8)	12 (60,0)
≥12 Monaten	29 (59,2)	8 (40,0)
Mittelwert (SD)	30,1 (41,6)	31,1 (36,9)
Median (Spannweite)	16,1 (3,3-247,9)	10,6 (2,5-121,2)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete		
Ja	5 (10,2)	0 (0,0)
Nein	44 (89,8)	20 (100,0)
B-Symptome zu Studienbeginn		
Ja	15 (30,6)	7 (35,0)
Nein	34 (69,4)	13 (65,0)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn		
Ja	2 (4,1)	1 (5,0)
Nein	47 (95,9)	19 (95,0)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/L)		
Mittelwert (SD)	112,4 (21,1)	113,2 (21,3)
Median (Spannweite)	114,0 (73,0-154,0)	121,0 (87,0-145,0)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung		
Mittelwert (SD)	6,2 (4,9)	6,5 (6,0)
Median (Spannweite)	4,8 (0,0-24,3)	4,3 (1,0-21,2)
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangenen Therapie bis zur Studienmedikation		
<3 Monaten	28 (57,1)	9 (45,0)
3-6 Monaten	7 (14,3)	7 (35,0)
>6 Monaten	14 (28,6)	4 (20,0)

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Completers: Patienten in der All Subjects as Treated-Population, mit validem Wert auf mindestens einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 24

c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24

d: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

e: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organziation.

Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik

Eine zu Studienbeginn bei 22 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 21 Patienten (95,5 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate (siehe Tabelle 4-79).

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w (N[b]=69)**
Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn	22
Anzahl der Patienten mit vollständigem Rückgang der B-Symptomatik	21 (95,5)
Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik[c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	1,5 (1,0)
Median	0,7
Min, Max	0,7; 3,0
Q1, Q3	0,7; 2,7

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen

Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation.

Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen

Zu Studienbeginn wiesen 47 Patienten keine B-Symptome auf. Von diesen Patienten entwickelten während des Beobachtungszeitraums 6 Patienten (12,8 %) B-Symptome. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen wurde nicht erreicht. Die Ereignisrate liegt bei 95,7 % (95 %-KI: [83,7; 98,9]) zu Monat 3, bei 88,3 % (95 %-KI: [74,1; 95,0]) zu Monat 6 und bei 85,7 % (95 %-KI: [70,7; 93,3]) zu Monat 9 und Monat 12 (siehe Tabelle 4-80 und Abbildung 29).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

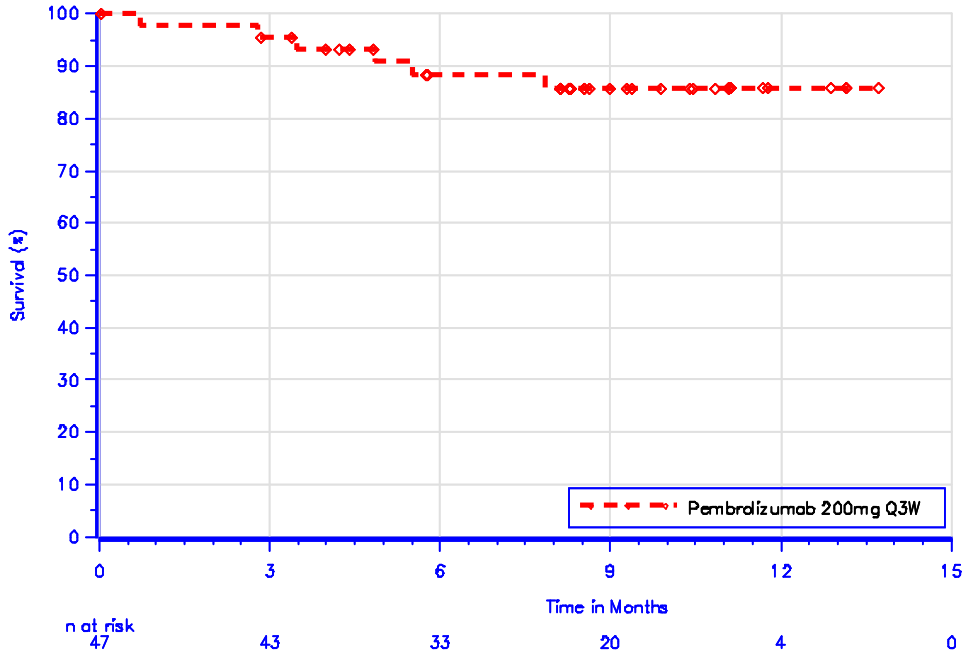
Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	47	6 (12,8)	Not reached [-;-]	95,7 [83,7; 98,9]	88,3 [74,1; 95,0]	85,7 [70,7; 93,3]	85,7 [70,7; 93,3]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated ohne B-Symptome zu Studienbeginn

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 29: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für die Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Ergebnisse der Kohorte 2

In der Studie KEYNOTE 087 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt. Die Rückflaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 24 lag für Kohorte 2 über 70 % (71,6 %). Außerdem wurde sowohl die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik als auch die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen dargestellt.

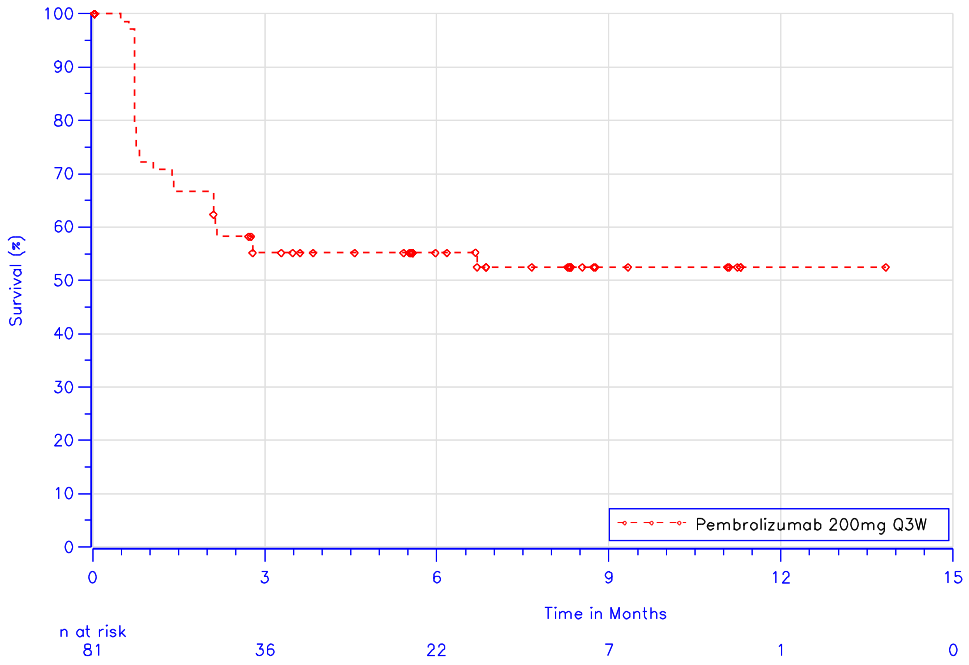
Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen lag zwischen 19,8 % (Subskala Dyspnoe) und 39,5 % (Subskala Schmerzen). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik wurde in 6 der 9 Subskalen nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Subskala Schmerzen beträgt 8,6 Monate, der Subskala Appetitverlust 12,5 Monate und der Subskala Diarrhö 9,0 Monate (siehe Tabelle 4-81). Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven für die verschiedenen Symptomsubskalen sind in Abbildung 30 bis Abbildung 38 dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

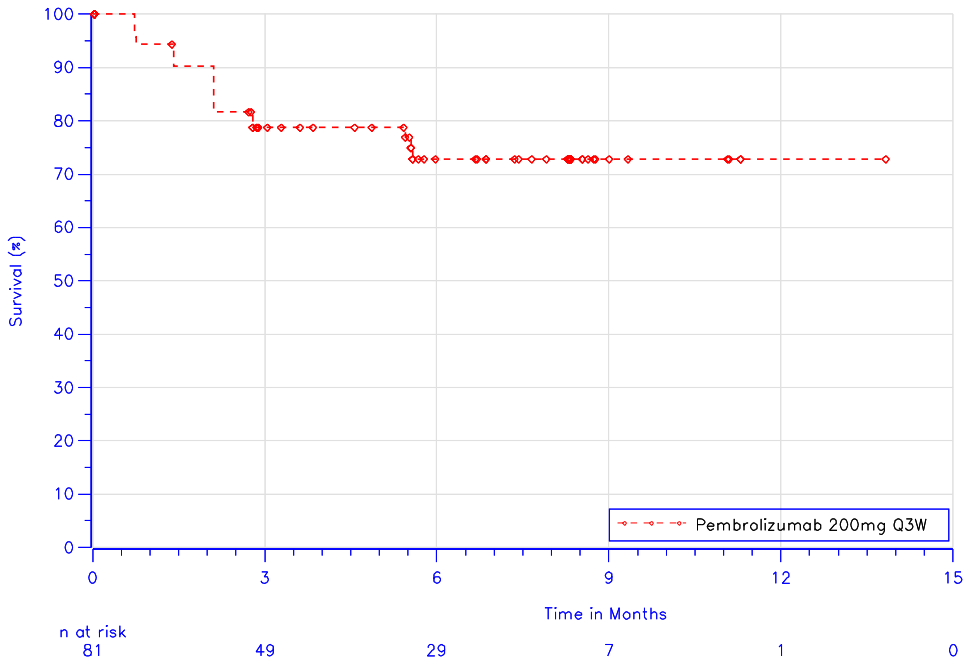
Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen (10 Punkte)			
Erschöpfung	81	33 (40,7)	Not reached [2,1;-]
Übelkeit und Erbrechen	81	18 (22,2)	Not reached [-;-]
Schmerzen	81	32 (39,5)	8,6 [2,9;-]
Dyspnoe	81	16 (19,8)	Not reached [-;-]
Schlaflosigkeit	81	22 (27,2)	Not reached [-;-]
Appetitverlust	81	18 (22,2)	12,5 [12,5;-]
Verstopfung	81	18 (22,2)	Not reached [-;-]
Diarrhö	81	26 (32,1)	9,0 [8,3;-]
Finanzielle Schwierigkeiten	81	21 (25,9)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



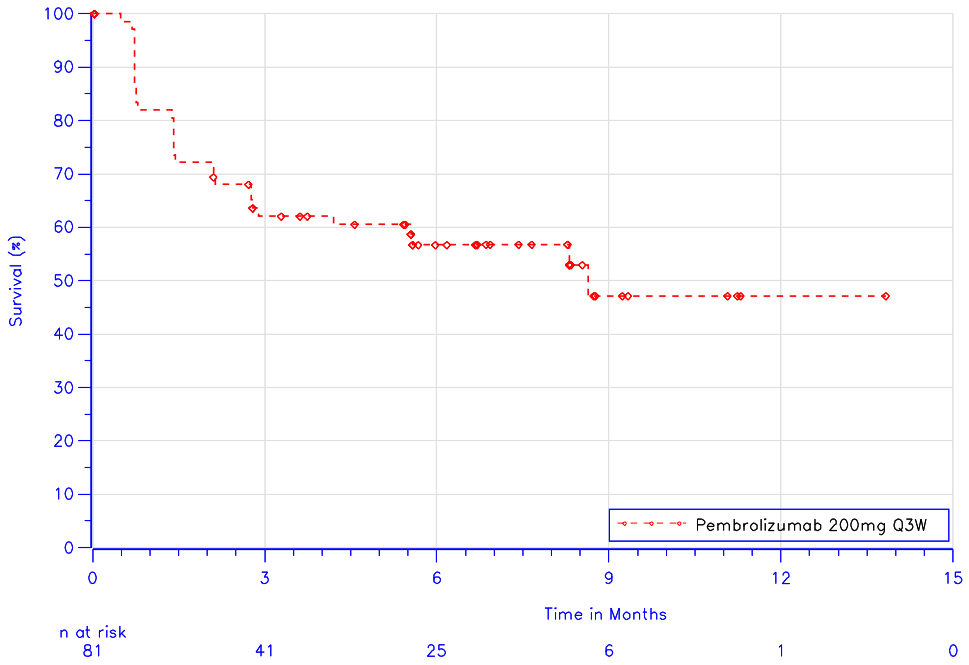
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 30: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



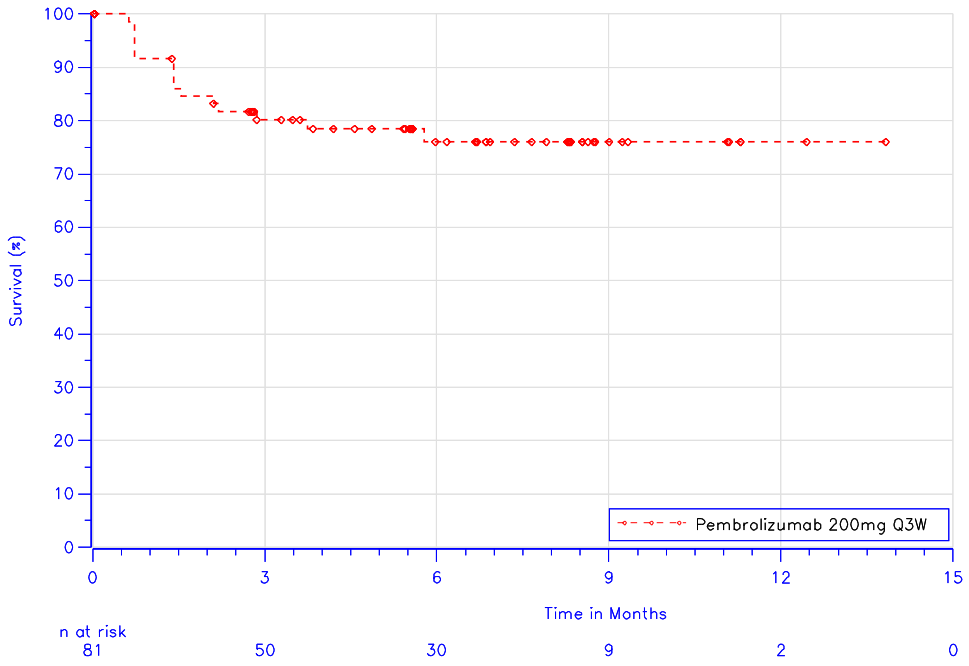
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 31: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



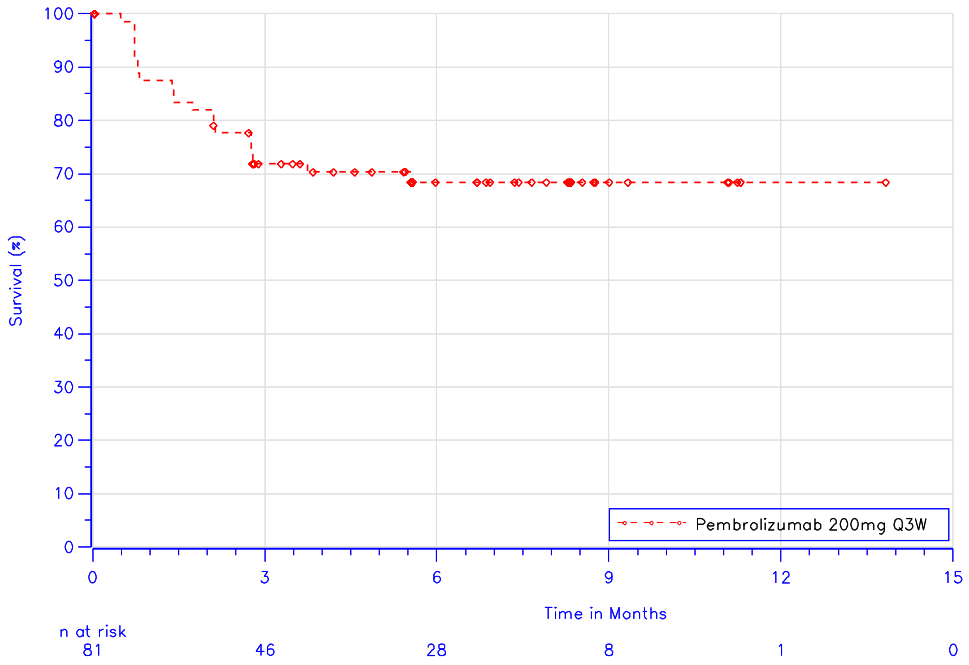
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 32: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



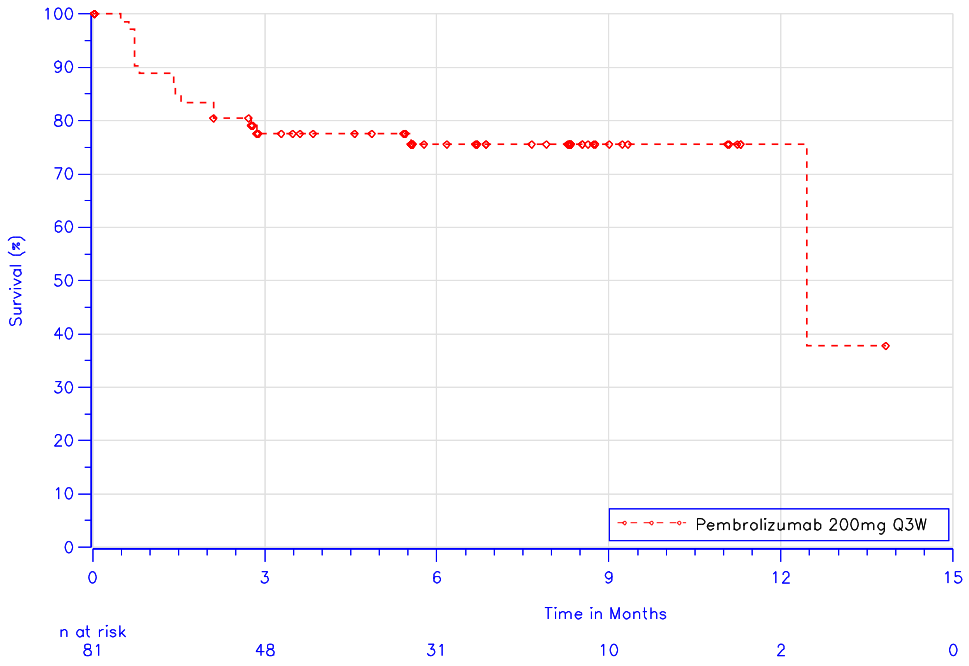
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 33: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



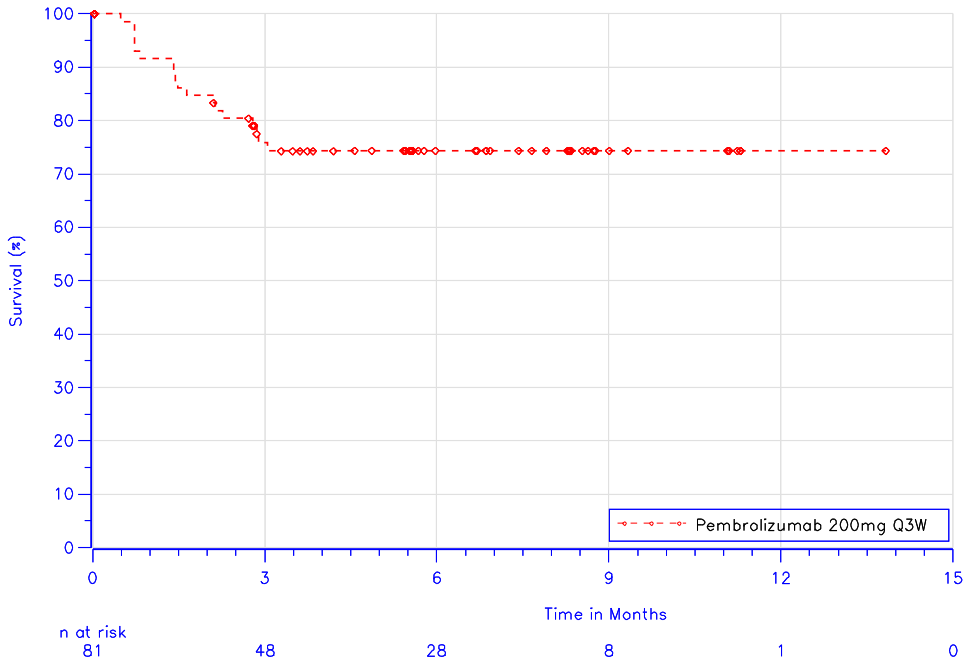
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 34: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



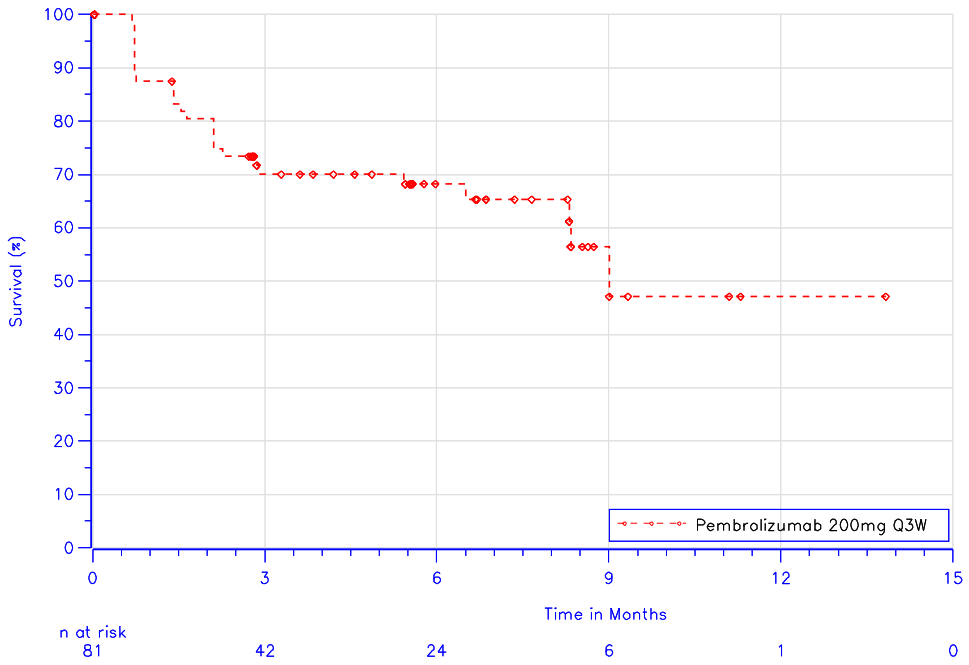
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 35: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



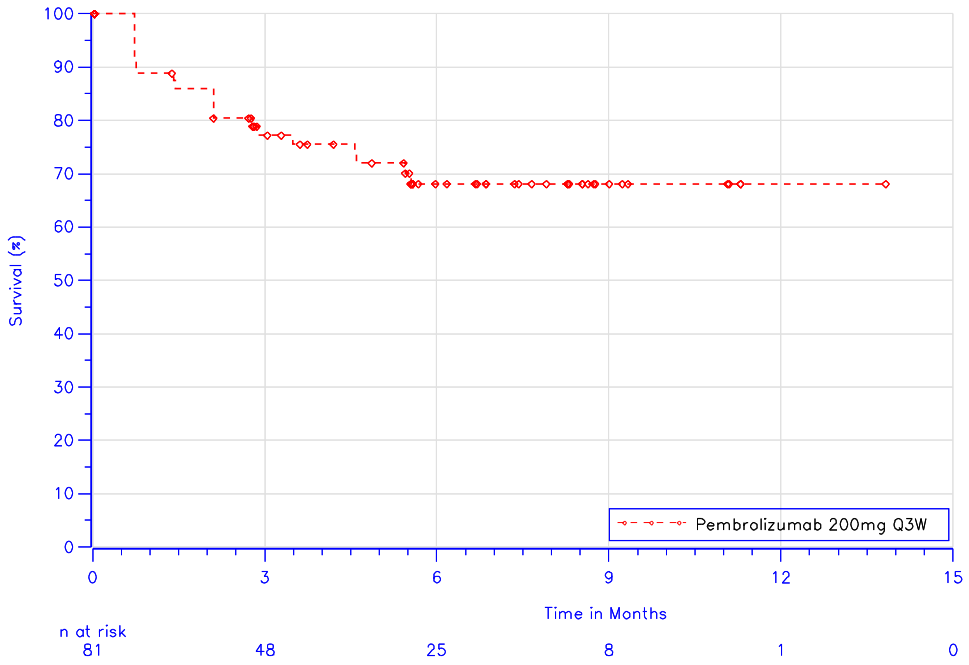
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 36: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 37: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 38: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten (siehe Tabelle 4-82).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**				
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Woche 24 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)**
Erschöpfung	81	54	37,0 (27,1)	22,2 (21,1)	-14,8 (3,9)
Übelkeit und Erbrechen	81	54	5,9 (12,6)	2,8 (7,8)	-3,1 (2,0)
Schmerzen	81	54	23,5 (27,0)	10,5 (14,9)	-13,0 (3,7)
Dyspnoe	81	54	22,2 (25,1)	10,5 (15,6)	-11,7 (3,2)
Schlaflosigkeit	81	54	30,9 (28,9)	16,0 (23,1)	-14,8 (3,6)
Appetitverlust	81	54	9,9 (20,1)	4,3 (13,0)	-5,6 (2,8)
Verstopfung	81	54	18,5 (28,0)	7,4 (17,9)	-11,1 (3,1)
Diarrhö	81	54	8,0 (18,2)	4,3 (13,0)	-3,7 (2,7)
Finanzielle Schwierigkeiten	81	54	28,4 (33,3)	19,8 (28,6)	-8,6 (3,8)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Die Tabelle 4-83 zeigt die Ursachen für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 24. Die Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 beträgt 71,6 % zu Woche 24. Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs auf Veranlassung des Prüfarztes, Studienabbruch wegen Krankheitsprogression, Studienabbruch wegen klinischer Progression, Studienabbruch auf Wunsch des Patienten, Studienabbruch aus anderen Gründen, keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar oder keiner geplanten Visite.

Tabelle 4-83: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 81 n (%)**
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	10 (12,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	2 (2,5)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	2 (2,5)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	1 (1,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	1 (1,2)
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (1,2)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	1 (1,2)
Patient verstorben	0 (0,0)
Keine geplante Visite	2 (2,5)
Erwartete Vollständigkeit	71 (87,7)
Nicht vollständig	13 (16,0)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (1,2)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,7)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	1 (1,2)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (2,5)
Andere	1 (1,2)
Trotz Visite keine Angabe	5 (6,2)
Vollständig	58 (71,6)
Compliance gemäß Protokoll[d]	58 (81,7)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite
d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt
mg: Milligramm; PRO: Patient-Reported Outcome; q3w: alle drei Wochen.

In Tabelle 4-84 werden die Patienten, für die zu Woche 24 keine Werte für den EORTC QLQ-C30 vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt. Es wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Baseline-Charakteristika der Patienten, mit vollständiger und der Patienten mit unvollständiger Erhebung der Fragebögen festgestellt.

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=58	N[c]=23
Geschlecht		
Männlich	34 (58,6)	9 (39,1)
Weiblich	24 (41,4)	14 (60,9)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	42,6 (16,4)	41,6 (20,0)
Median (Spannweite)	40,5 (20,0-71,0)	33,0 (20,0-76,0)
Alter		
< 65 Jahre	49 (84,5)	17 (73,9)
≥ 65 Jahre	9 (15,5)	6 (26,1)
Hautfarbe		
Weiß	53 (91,4)	20 (87,0)
Nicht-Weiß	4 (6,9)	3 (13,0)
fehlend	1 (1,7)	0 (0,0)
Region		
USA	12 (20,7)	8 (34,8)
Ex-USA	46 (79,3)	15 (65,2)
Region		
Europa	36 (62,1)	14 (60,9)
Nicht-Europa	22 (37,9)	9 (39,1)
Region		
WHO Stratum A	54 (93,1)	22 (95,7)
Rest	4 (6,9)	1 (4,3)
Histologischer Subtyp		
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	46 (79,3)	19 (82,6)
Klassisches HL - Mischtyp	7 (12,1)	3 (13,0)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	1 (1,7)	0 (0,0)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	3 (5,2)	1 (4,3)
fehlend	1 (1,7)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus[d]		
0	32 (55,2)	12 (52,2)
1	26 (44,8)	11 (47,8)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
< 3	3 (5,2)	0 (0,0)
≥ 3	55 (94,8)	23 (100,0)
Mittelwert (SD)	4,0 (1,9)	4,1 (1,1)
Median (Spannweite)	3,5 (1,0-11,0)	4,0 (3,0-7,0)
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[e]		
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	57 (98,3)	20 (87,0)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	1 (1,7)	3 (13,0)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EORTC QLQ-C30 Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=58	N[c]=23
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien		
Ja	58 (100,0)	23 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie		
Ja	13 (22,4)	8 (34,8)
Nein	45 (77,6)	15 (65,2)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete		
Ja	8 (13,8)	3 (13,0)
Nein	50 (86,2)	20 (87,0)
B-Symptome zu Studienbeginn		
Ja	18 (31,0)	8 (34,8)
Nein	40 (69,0)	15 (65,2)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn		
Ja	4 (6,9)	1 (4,3)
Nein	53 (91,4)	22 (95,7)
fehlend	1 (1,7)	0 (0,0)
Hämoglobin (g/L)		
Mittelwert (SD)	115,1 (17,7)	115,2 (17,6)
Median (Spannweite)	114,0 (80,0-149,0)	115,0 (80,0-145,0)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Jahre)		
Mittelwert (SD)	3,1 (2,9)[f]	3,8 (5,4)[g]
Median (Spannweite)	1,7 (0,5-11,7)[f]	1,6 (0,9-25,0)[g]
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangenen Therapie bis zur Studienmedikation		
<3 Monaten	41 (70,7)	12 (52,2)
3-6 Monaten	12 (20,7)	5 (21,7)
>6 Monaten	5 (8,6)	5 (21,7)
fehlend	0 (0,0)	1 (4,3)

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Completers: Patienten in der All Subjects as Treated-Population, mit validem Wert auf mindestens einer EORTC QLQ-C30 Subskala zu Woche 24

c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24

d: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

e: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

f: Ausgewertete Patienten: 58.

g: Ausgewertete Patienten: 22.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; WHO: World Health Organization.

Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik

Eine zu Studienbeginn bei 26 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 25 Patienten (96,2 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate (siehe Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w (N[b]=81)**
Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn	26
Anzahl der Patienten mit vollständigem Rückgang der B-Symptomatik	25 (96,2)
Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik [c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	1,3 (1,2)
Median	0,7
Min, Max	0,3; 6,1
Q1, Q3	0,7; 1,4

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen

Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation.

Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen

Zu Studienbeginn wiesen 55 Patienten keine B-Symptome auf. Von diesen Patienten entwickelten während des Beobachtungszeitraums 7 Patienten (12,7 %) B-Symptome. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen wurde nicht erreicht. Die Ereignisrate liegt bei 94,5 % (95 %-KI: [83,9; 98,2]) zu Monat 3, bei 87,6 % (95 %-KI: [74,2; 94,3]) zu Monat 6 und bei 85,1 % (95 %-KI: [71,0; 92,7]) zu Monat 9 und Monat 12 (siehe Tabelle 4-86 und Abbildung 39).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

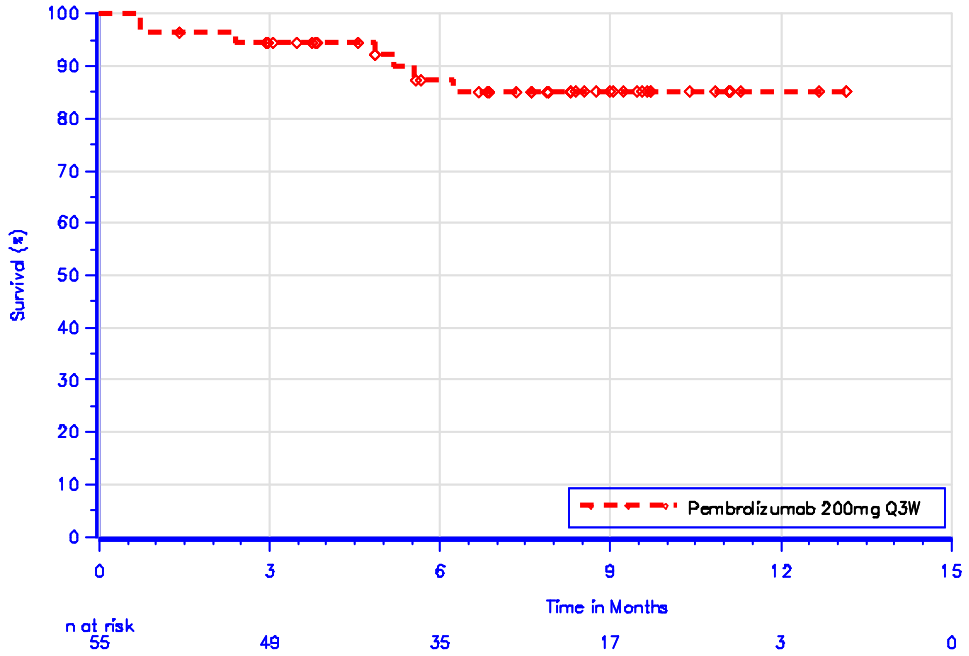
Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereignis-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	55	7 (12,7)	Not reached [-;-]	94,5 [83,9; 98,2]	87,6 [74,2; 94,3]	85,1 [71,0; 92,7]	85,1 [71,0; 92,7]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated ohne B-Symptome zu Studienbeginn

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 39: Ereigniszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für die Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

In der Studie Checkmate 205 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik Analysen der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 25 in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt. Die Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind nicht verfügbar. Die Rückflaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 25 lag für Kohorte B über 70 % (82,0 %). Außerdem wurde die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik dargestellt. Eine Auswertung der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen ist nicht verfügbar

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 25

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 25 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten. (siehe Tabelle 4-87).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 25 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	N[b]	Mittelwert zu Studienbeginn (SD) (N[c]= 75)	Mittelwert zu Woche 25 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 25 (SE) (N[d]= 51)
Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]				
Erschöpfung	80	27,0 (28,9)	n.a. (n.a.)	-9,8 (3,3)
Übelkeit und Erbrechen	80	4,4 (14,3)	n.a. (n.a.)	-1,7 (2,2)
Schmerzen	80	18,4 (21,5)	n.a. (n.a.)	-7,8 (3,6)
Dyspnoe	80	23,1 (30,0)	n.a. (n.a.)	-6,8 (3,4)
Schlaflosigkeit	80	29,8 (32,2)	n.a. (n.a.)	-4,9 (3,9)
Appetitverlust	80	21,8 (30,3)	n.a. (n.a.)	-7,5 (3,6)
Verstopfung	80	11,6 (22,9)	n.a. (n.a.)	-2,7 (4,0)
Diarrhö	80	10,7 (25,2)	n.a. (n.a.)	-2,0 (3,1)
Finanzielle Schwierigkeiten	80	35,6 (36,1)	n.a. (n.a.)	-5,4 (5,1)

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit Werten zu Studienbeginn
d: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n.a.: not available; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik

Eine zu Studienbeginn bei 18 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 16 Patienten (88,9 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 1,9 Monate (siehe Tabelle 4-88).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

	Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a] (N[b]=80)
Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn	18
Anzahl der Patienten mit vollständigem Rückgang (%)	16 (88,9)
Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik [c] (Monate)	
Mittelwert (SD)	2,31 (1,0)
Median	1,91
Min, Max	1,8; 5,6
Q1, Q3	1,87; 2,12

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; SD: Standard Deviation.

Ergebnisse des GHSG Registers

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 087	Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die VAS des EQ-5D herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur Operationalisierung „Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung“ die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zur Woche 24 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 12, 24 und 36 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studienvisite die Fragebögen in einer in ihre Landessprache übersetzten, validierten Version selbstständig aus. Somit wird eine eventuelle Beeinflussung des Patienten durch Untersuchungsergebnisse oder durch das Studienpersonal vermieden. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (40) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Verändert sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen (14). Der **EuroQoL-5D (EQ-5D)** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (10). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (41). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch relevant angesehen (16).

Studie	Operationalisierung
Checkmate 205	Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 Fragebogens Version 3.0 und die VAS des EQ-5D herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittlere Änderung der Werte des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zur Woche 25 bzw.bis zur Woche 33 dargestellt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EQ-5D Fragebogen wurde zur Baseline und zu Woche 9, 17, 25, 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2) erhoben. Der **EORTC QLQ-C30** umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen. Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht. Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (40) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität. Der **EQ-5D** ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (10). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System umfasst 5 Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitsstatus kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (41). Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglichster momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein.
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala.	

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

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine

detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Ergebnisse der Kohorte 1

In der Studie KEYNOTE 087 wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen dargestellt. Die Rückflaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 24 lag für Kohorte 1 über 70 % (71,0 %). Außerdem wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24 für die EQ-5D VAS dargestellt. Die Rückflaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 24 lag für Kohorte 1 über 70 % (72,5 %).

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

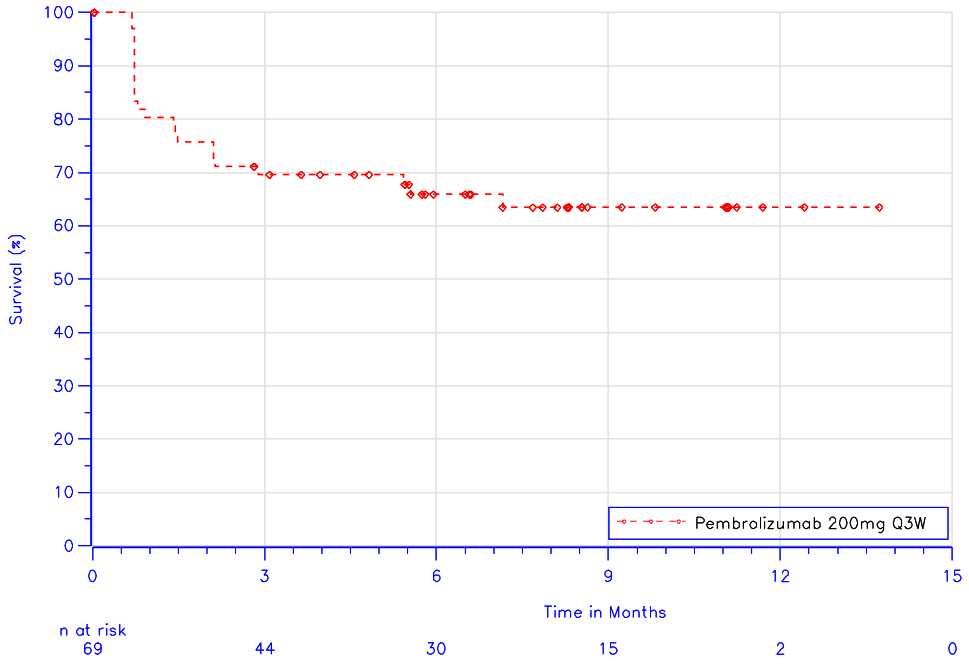
Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen lag zwischen 24,6 % (Subskala Körperliche Funktion) und 42,0 % (Subskala Rollenfunktion). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde nur in der Subskala Emotionale Funktion erreicht (13,7 Monate) (siehe Tabelle 4-90). Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven für die verschiedenen Funktionsskalen sind in Abbildung 40 bis Abbildung 45 dargestellt.

Die Ergebnisse für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte bzw. 7 Punkte sind in Tabelle 4-90 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag bei 39,1 % und bei 40,6 % für die Verschlechterung um 7 Punkte. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde für beide Auswertungen nicht erreicht. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 46 und Abbildung 47 dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

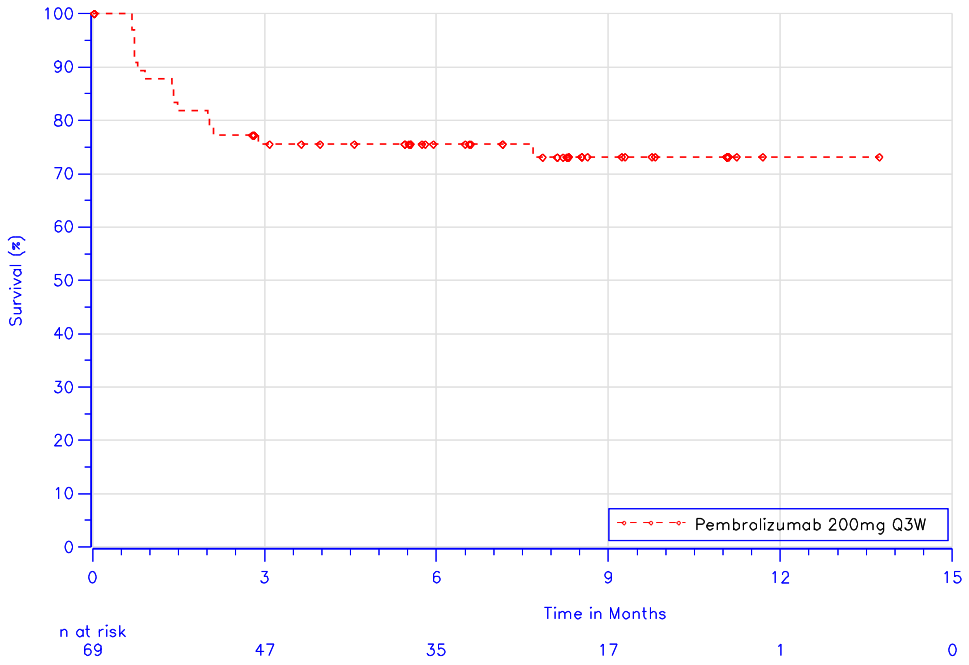
Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)			
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	69	23 (33,3)	Not reached [7,2;-]
Körperliche Funktion	69	17 (24,6)	Not reached [-;-]
Rollenfunktion	69	29 (42,0)	Not reached [2,1;-]
Emotionale Funktion	69	26 (37,7)	13,7 [8,3;13,7]
Kognitive Funktion	69	27 (39,1)	Not reached [3,0;-]
Soziale Funktion	69	25 (36,2)	Not reached [6,5;-]
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	69	27 (39,1)	Not reached [2,9;-]
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	69	28 (40,6)	Not reached [2,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; VAS: Visuelle Analogskala.



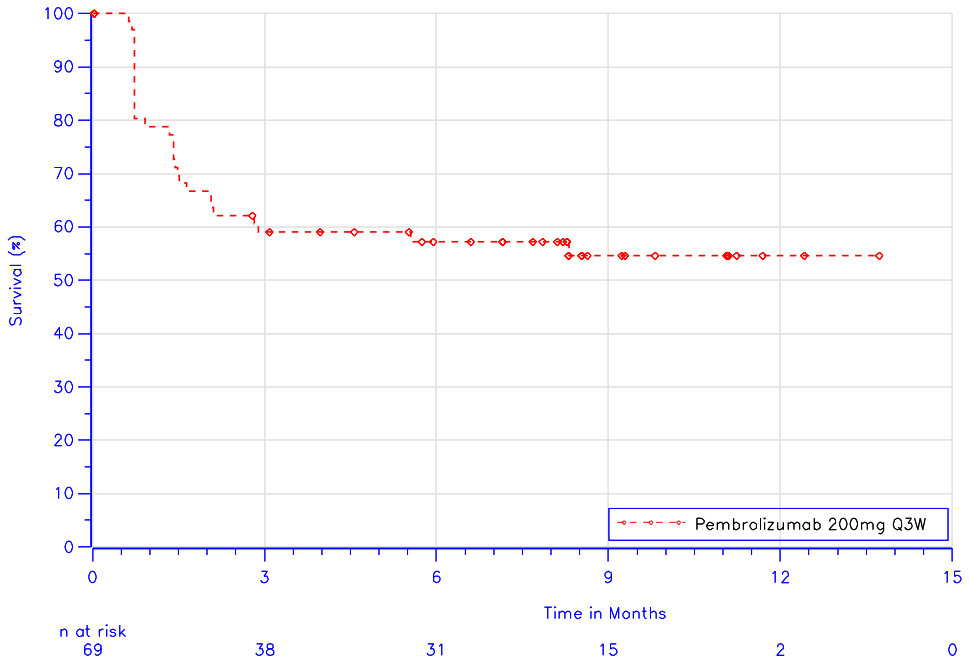
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 40: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



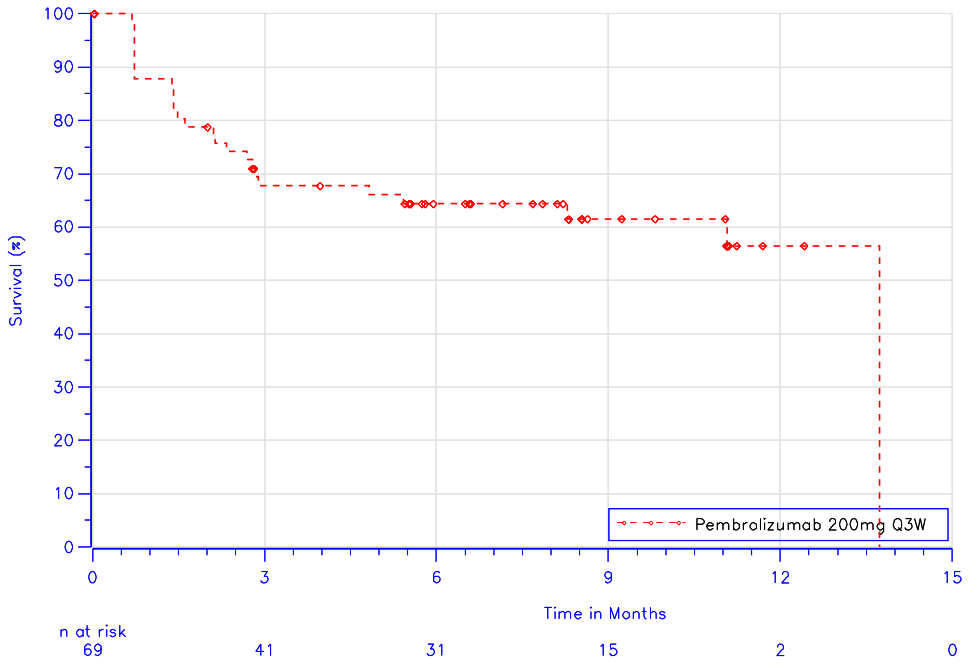
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 41: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



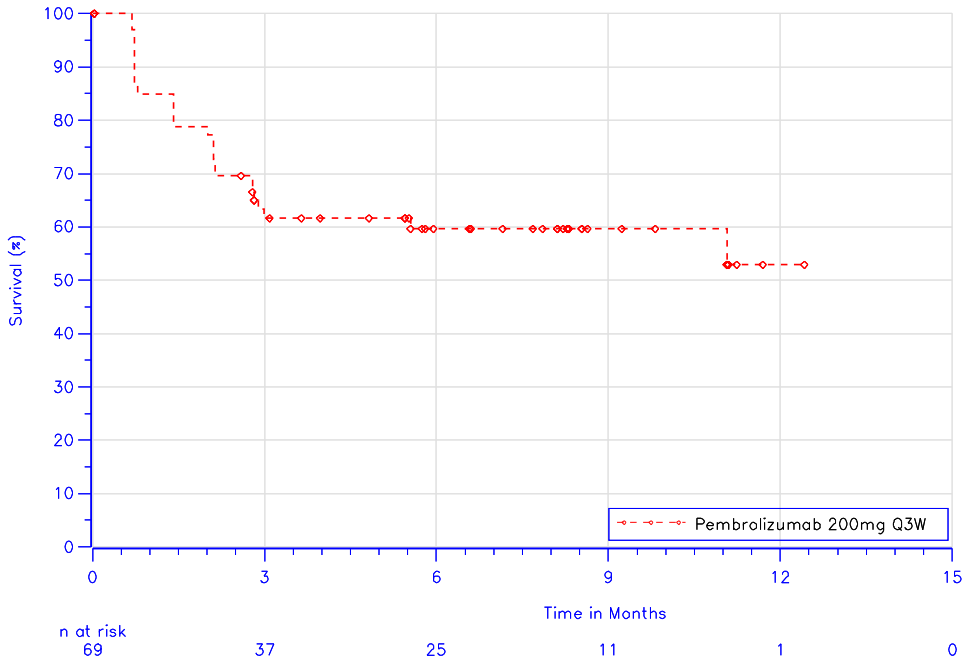
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 42: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



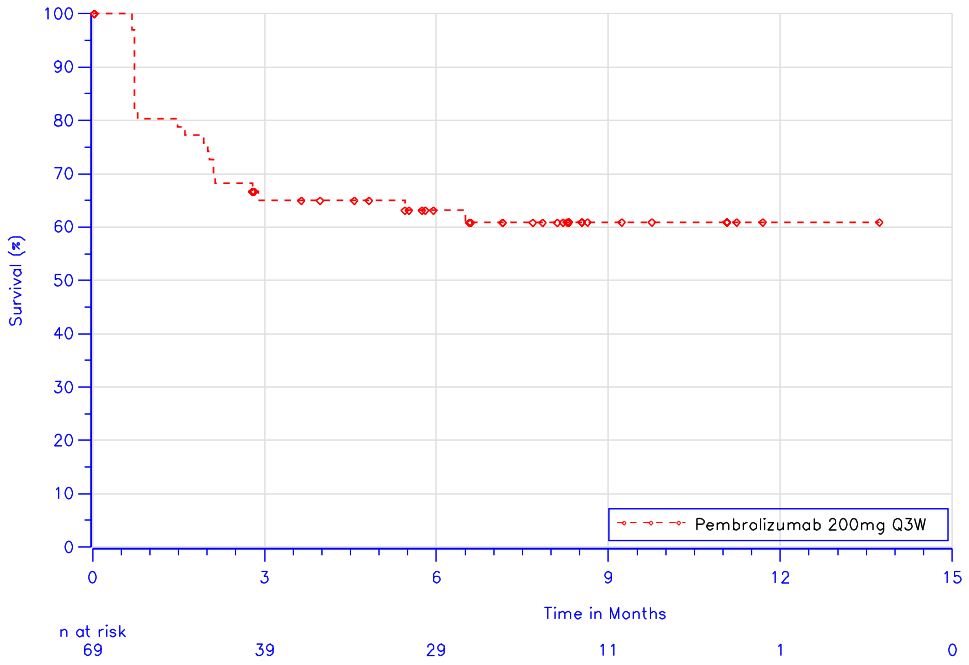
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 43: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



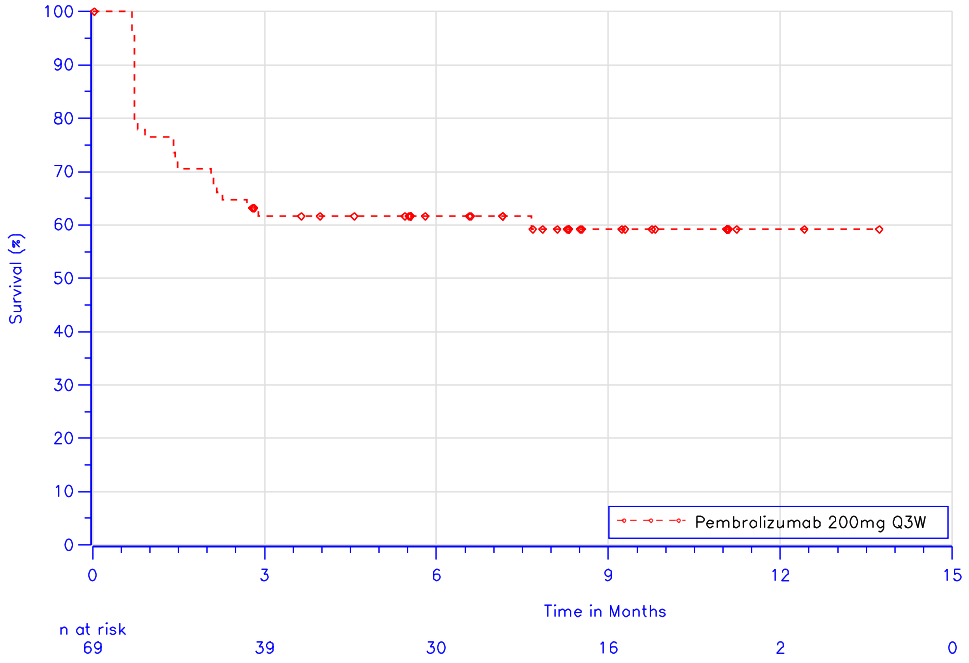
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 44: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



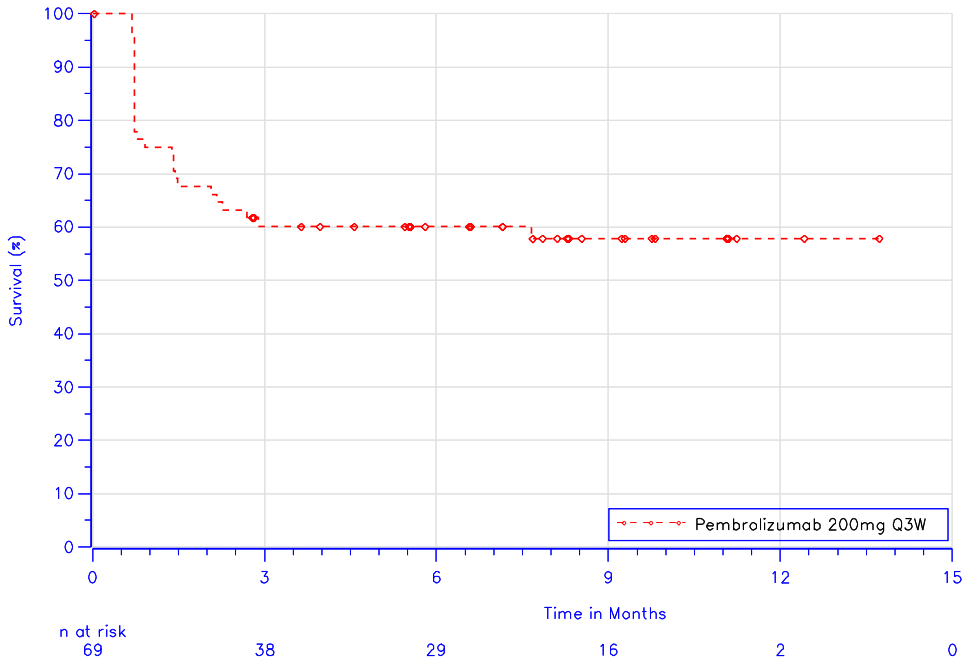
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 45: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 46: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 47: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskale des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten. (siehe Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)– weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**				
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N[b]**	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Woche 24 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	69	48	62,7 (23,1)	74,5 (20,4)	11,8 (3,8)
Körperliche Funktion	69	48	79,0 (19,9)	87,8 (16,0)	8,8 (2,4)
Rollenfunktion	69	48	69,4 (29,8)	84,7 (22,8)	15,3 (3,7)
Emotionale Funktion	69	48	66,5 (29,1)	82,1 (23,4)	15,6 (3,8)
Kognitive Funktion	69	48	81,6 (17,6)	84,0 (21,7)	2,4 (2,3)
Soziale Funktion	69	48	75,7 (27,1)	85,1 (21,8)	9,4 (3,7)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; LQ: Lebensqualität; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)– weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**				
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Woche 24 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)**
EQ-5D VAS	69	50	68,8 (17,6)	78,4 (17,4)	9,6 (2,3)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation SE: Standard Error; VAS: Visuelle Analogskala.

Die Tabelle 4-93 zeigt die Ursachen für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 24. Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS beträgt 72,5 % zu Woche 24. Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse, Tod, Studienabbruch wegen Krankheitsprogression, Studienabbruch aus anderen Gründen oder keiner geplanten Visite.

Tabelle 4-93: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 69 n (%)**
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	5 (7,2)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	1 (1,4)
Tod	1 (1,4)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	0 (0,0)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	1 (1,4)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	0 (0,0)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	0 (0,0)
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (1,4)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	0 (0,0)
Patient verstorben	0 (0,0)
Keine geplante Visite	1 (1,4)
Erwartete Vollständigkeit	64 (92,8)
Nicht vollständig	14 (20,3)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	0 (0,0)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	4 (5,8)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	1 (1,4)
Andere	4 (5,8)
Trotz Visite keine Angabe	5 (7,2)
Vollständig	50 (72,5)
Compliance gemäß Protokoll[d]	50 (78,1)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite
d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PRO: Patient-Reported Outcome; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; VAS: Visuelle Analogskala.

In Tabelle 4-94 werden die Patienten, für die zu Woche 24 keine Werte für die EQ-5D VAS vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt. Es wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Baseline-Charakteristika der Patienten, mit vollständiger und der Patienten mit unvollständiger Erhebung der Fragebögen festgestellt.

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung der EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=50	N[c]=19
Geschlecht		
Männlich	26 (52,0)	10 (52,6)
Weiblich	24 (48,0)	9 (47,4)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	38,0 (10,9)	34,5 (10,8)
Median (Spannweite)	37,5 (20,0-64,0)	32,0 (19,0-63,0)
Alter		
< 65 Jahre	50 (100,0)	19 (100,0)
≥ 65 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautfarbe		
Weiß	39 (78,0)	18 (94,7)
Nicht-Weiß	10 (20,0)	1 (5,3)
fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)
Region		
USA	12 (24,0)	1 (5,3)
Ex-USA	38 (76,0)	18 (94,7)
Region		
Europa	23 (46,0)	14 (73,7)
Nicht-Europa	27 (54,0)	5 (26,3)
Region		
WHO Stratum A	48 (96,0)	19 (100,0)
Rest	2 (4,0)	0 (0,0)
Histologischer Subtyp		
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	39 (78,0)	16 (84,2)
Klassisches HL - Mischtyp	8 (16,0)	1 (5,3)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	2 (4,0)	2 (10,5)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	0 (0,0)	0 (0,0)
fehlend	1 (2,0)	0 (0,0)
ECOG-Leistungsstatus[d]		
0	20 (40,0)	9 (47,4)
1	29 (58,0)	10 (52,6)
2	1 (2,0)	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
< 3	1 (2,0)	0 (0,0)
≥ 3	49 (98,0)	19 (100,0)
Mittelwert (SD)	4,6 (1,7)	4,5 (1,6)
Median (Spannweite)	4,0 (2,0-12,0)	4,0 (3,0-7,0)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=50	N[c]=19
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[e]		
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	36 (72,0)	17 (89,5)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	14 (28,0)	2 (10,5)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien		
Ja	50 (100,0)	19 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte		
Ja	26 (52,0)	5 (26,3)
Nein	24 (48,0)	14 (73,7)
Zeit nach SZT bis Rückfall (Monate)		
< 12 Monate	20 (40,0)	12 (63,2)
≥ 12 Monate	30 (60,0)	7 (36,8)
Mittelwert (SD)	30,6 (41,3)	30,0 (37,5)
Median (Spannweite)	16,2 (3,3-247,9)	10,4 (2,5-121,2)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete		
Ja	5 (10,0)	0 (0,0)
Nein	45 (90,0)	19 (100,0)
B-Symptome zu Studienbeginn		
Ja	16 (32,0)	6 (31,6)
Nein	34 (68,0)	13 (68,4)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn		
Ja	2 (4,0)	1 (5,3)
Nein	48 (96,0)	18 (94,7)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/L)		
Mittelwert (SD)	113,0 (21,3)	111,8 (20,9)
Median (Spannweite)	115,0 (73,0-154,0)	120,0 (87,0-145,0)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Jahre)		
Mittelwert (SD)	6,4 (5,1)	5,8 (5,4)
Median (Spannweite)	4,8 (0,0-24,3)	4,0 (1,0-21,2)
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangen Therapie bis zur Studienmedikation		
<3 Monaten	28 (56,0)	9 (47,4)
3-6 Monaten	8 (16,0)	6 (31,6)
>6 Monaten	14 (28,0)	4 (21,1)

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Completers: Patienten in der All Subjects as Treated-Population mit validem EQ-5D Wert zu Woche 24

c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 24

d: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

e: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organization.

Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24, die Gründe für die fehlenden Werte im EORTC QLQ-C30 sowie die Unterschiede zwischen den Baseline Charakteristika der Patienten, mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 berichtet.

Ergebnisse der Kohorte 2

In der Studie KEYNOTE 087 wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24 in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen dargestellt. Die Rückflaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 24 lag für Kohorte 2 über 70 % (71,6 %). Außerdem wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24 für die EQ-5D VAS dargestellt. Die Rückflaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 24 lag für Kohorte 2 über 70 % (71,6 %).

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

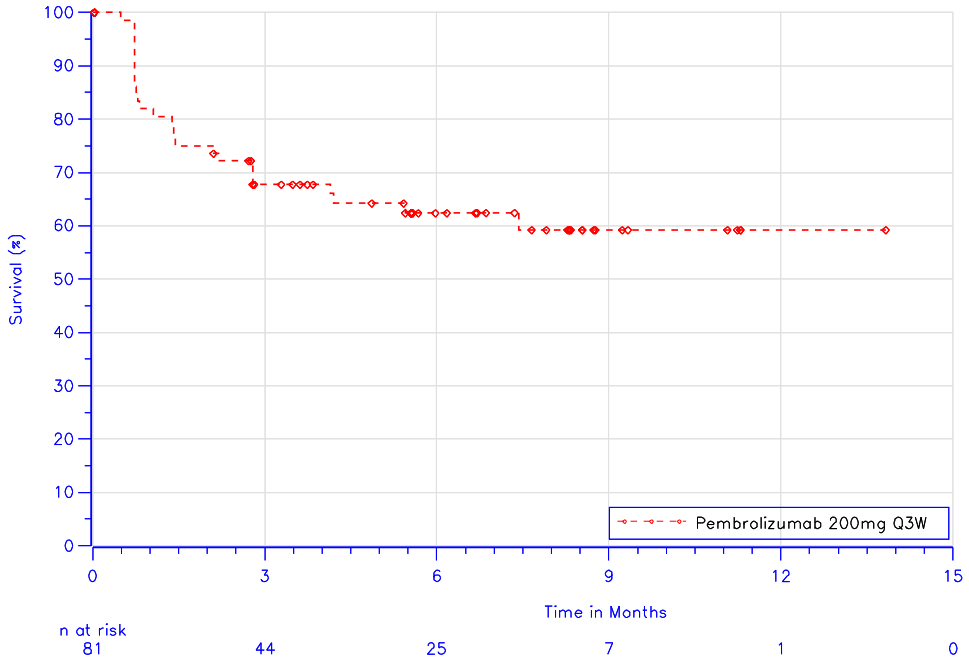
Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen lag zwischen 21,0 % (Subskala Emotionale Funktion) und 39,5 % (Subskala Kognitive Funktion). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in keiner der Subskalen erreicht (siehe Tabelle 4-95). Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven für die verschiedenen Funktionsskalen sind in Abbildung 48 bis Abbildung 53 dargestellt.

Die Ergebnisse für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte bzw. 7 Punkte sind in Tabelle 4-95 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag bei 33,3 % und bei 35,8 % für die Verschlechterung um 7 Punkte. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde für beide Auswertungen nicht erreicht. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 54 und Abbildung 55 dargestellt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

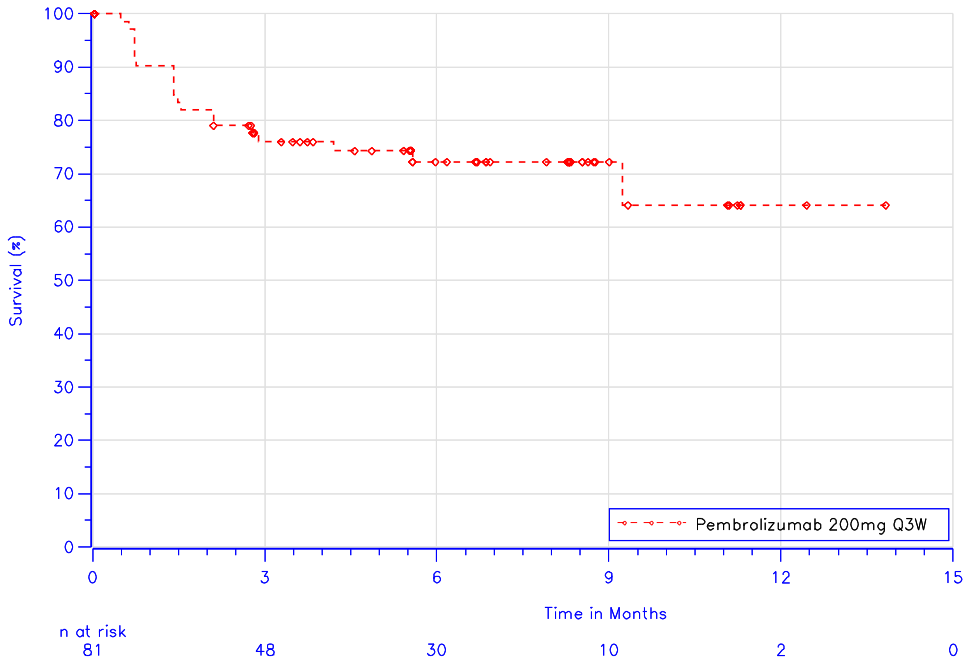
Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen (10 Punkte)			
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	81	27 (33,3)	Not reached [5,5;-]
Körperliche Funktion	81	20 (24,7)	Not reached [9,2;-]
Rollenfunktion	81	28 (34,6)	Not reached [6,1;-]
Emotionale Funktion	81	17 (21,0)	Not reached [-;-]
Kognitive Funktion	81	32 (39,5)	Not reached [2,9;-]
Soziale Funktion	81	31 (38,3)	Not reached [5,6;-]
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	81	27 (33,3)	Not reached [7,4;-]
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	81	29 (35,8)	Not reached [8,3;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



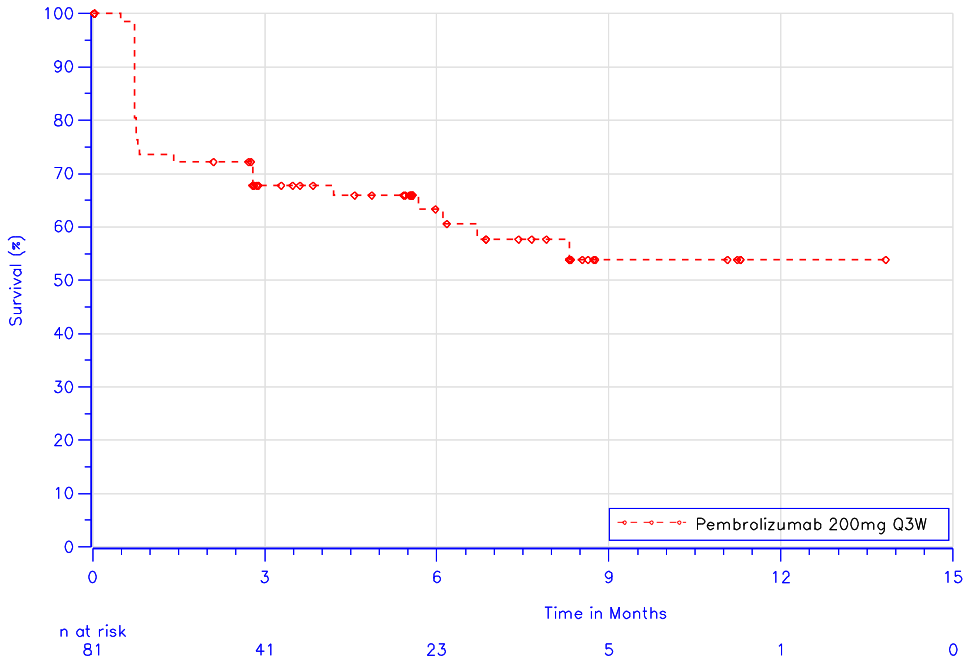
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 48: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



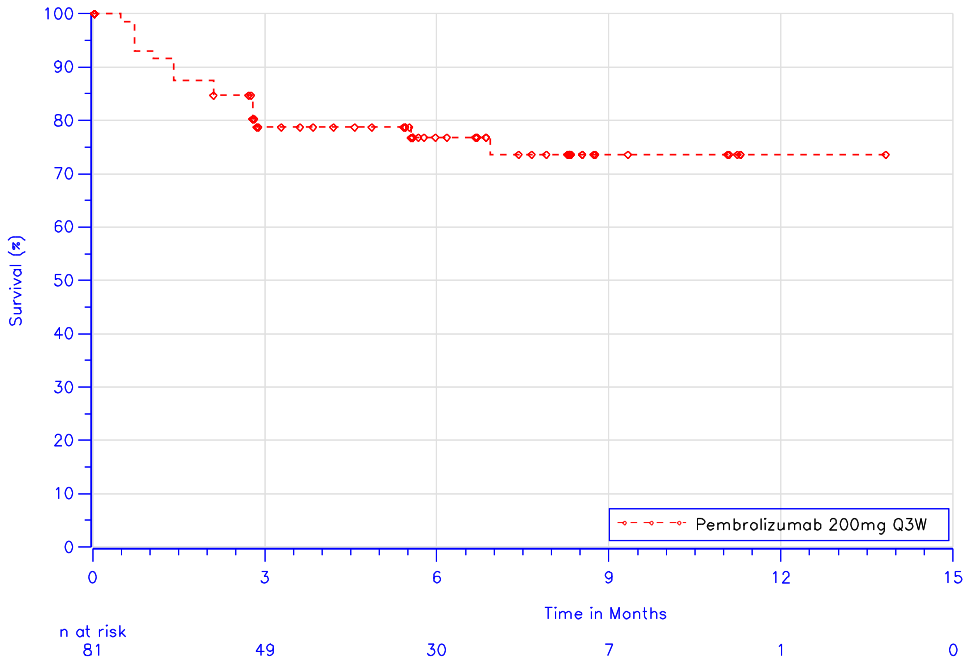
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 49: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



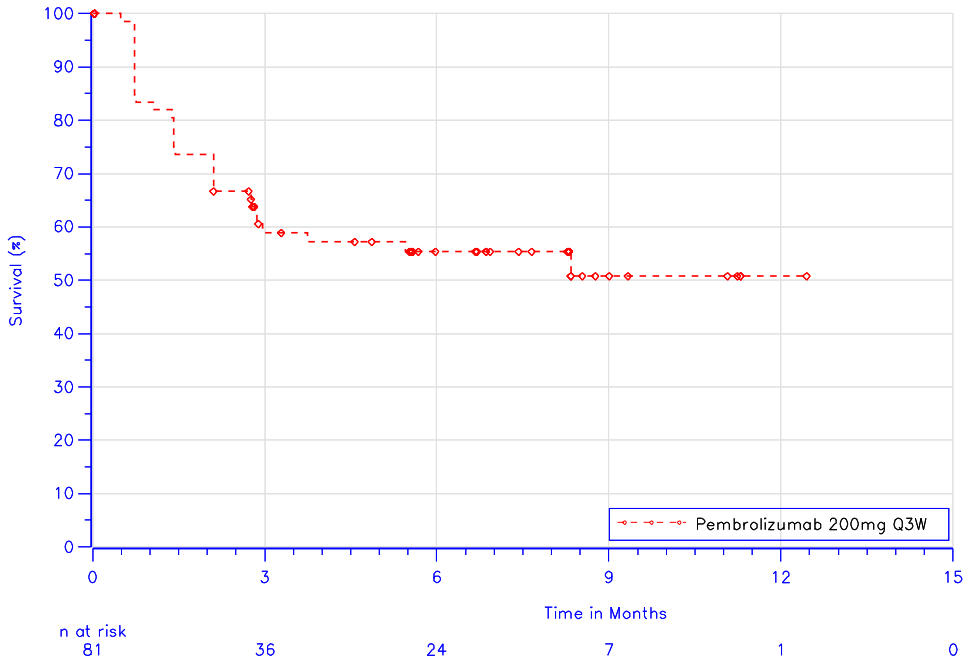
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 50: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



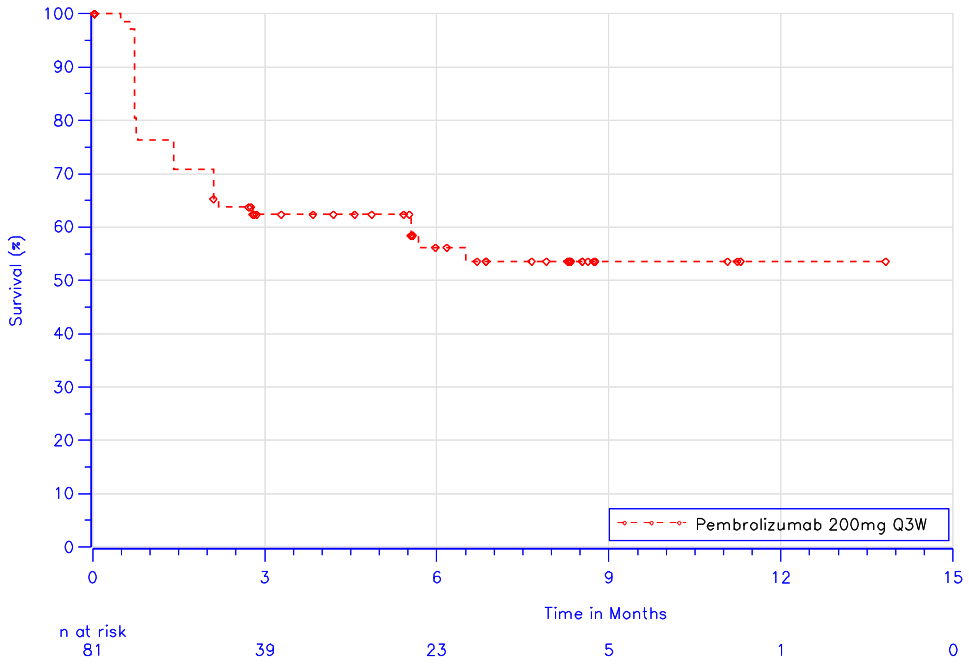
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 51: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



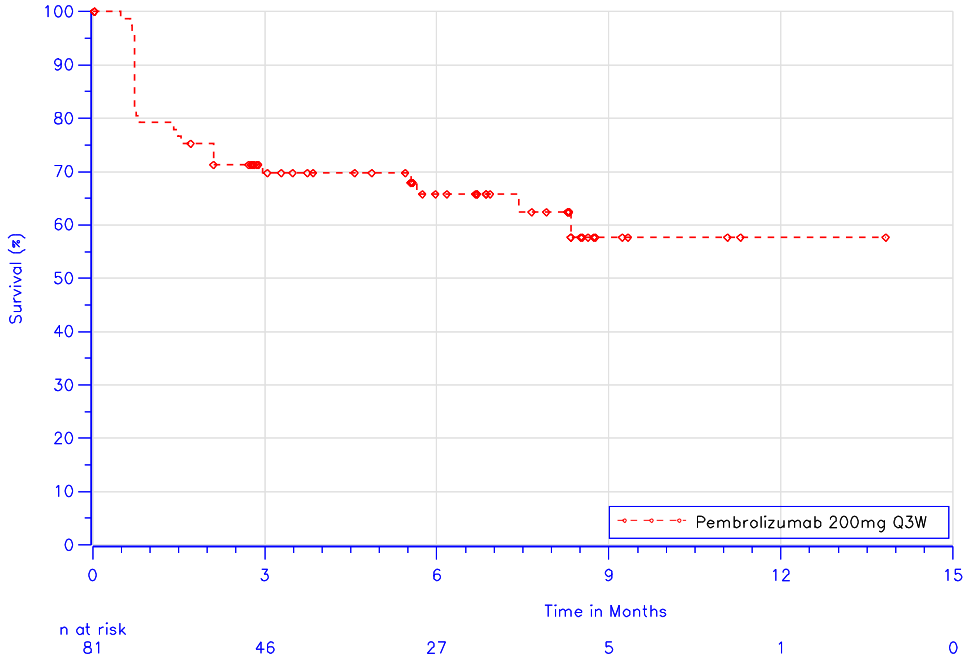
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 52: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



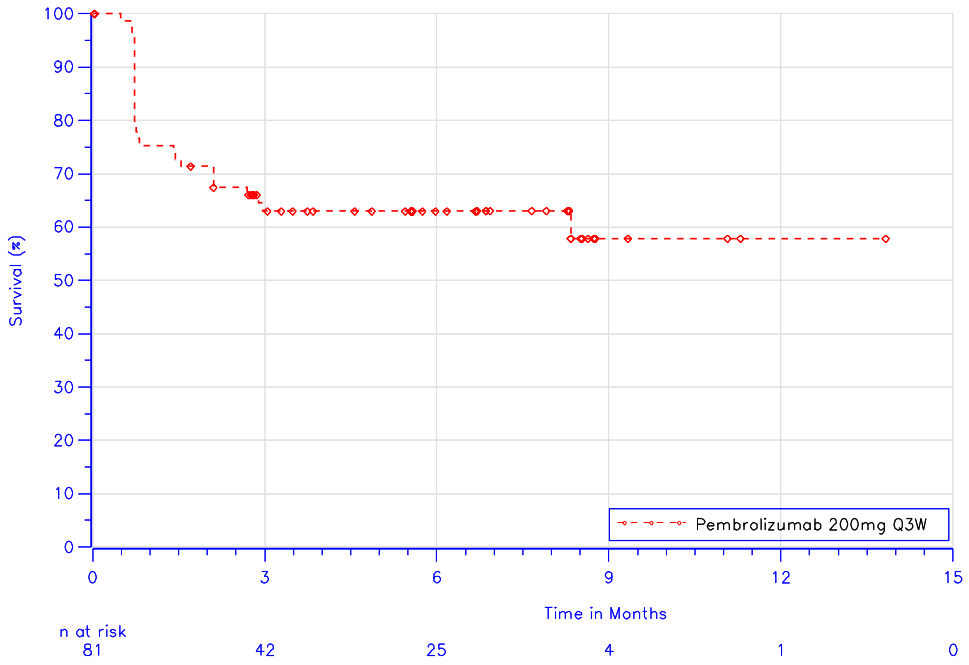
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 53: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 54: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 55: Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 24

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die VAS des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten. (siehe Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a] **EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen**	**Pembrolizumab 200 mg q3w**				
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Woche 24 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	81	54	63,4 (20,7)	77,3 (16,5)	13,9 (2,8)
Körperliche Funktion	81	54	77,2 (21,5)	87,0 (15,8)	9,9 (2,8)
Rollenfunktion	81	54	69,8 (28,6)	84,3 (22,3)	14,5 (3,7)
Emotionale Funktion	81	54	76,7 (19,0)	86,0 (17,8)	9,3 (2,5)
Kognitive Funktion	81	54	86,7 (19,5)	92,3 (12,4)	5,6 (2,5)
Soziale Funktion	81	54	75,3 (26,6)	86,7 (19,3)	11,4 (3,7)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; LQ: Lebensqualität; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 24 basierend auf der EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 2)– weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**				
	N[b]	**N[c]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittelwert zu Woche 24 (SD)**	**Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 24 (SE)**
EQ-5D VAS	81	57	71,2 (18,4)	81,3 (14,5)	10,1 (2,6)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error; VAS: Visual Analog Scale.

Die Tabelle 4-98 zeigt die Ursachen für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 24. Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS beträgt 71,6 % zu Woche 24. Durch das Studiendesign fehlen Werte vorwiegend aufgrund des Studienabbruchs auf Veranlassung des Prüfarztes, Studienabbruch wegen Krankheitsprogression, Studienabbruch wegen klinischer Progression, Studienabbruch auf Wunsch des Patienten, Studienabbruch aus anderen Gründen, keiner verfügbaren Übersetzung in der jeweiligen Landessprache oder keiner geplanten Visite.

Tabelle 4-98: Gründe für das Fehlen von Werten im EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 81 n (%)**
Fehlen der Werte bedingt durch Design der Studie[c]	10 (12,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)
Studienabbruch auf Veranlassung des Prüfarztes	2 (2,5)
Studienabbruch wegen Krankheitsprogression	2 (2,5)
Studienabbruch wegen klinischer Progression	1 (1,2)
Studienabbruch auf Wunsch des Patienten	1 (1,2)
Studienabbruch aus anderen Gründen	1 (1,2)
Keine Übersetzung in der jeweiligen Landessprache verfügbar	1 (1,2)
Patient verstorben	0 (0,0)
Keine geplante Visite	2 (2,5)
Erwartete Vollständigkeit	71 (87,7)
Nicht vollständig	13 (16,0)
Unvollständig aufgrund Erkrankung während der Studie	1 (1,2)
Fehler auf Seiten des Studienpersonals	3 (3,7)
Patient im Krankenhaus oder Hospiz	0 (0,0)
Unvollständig aufgrund physischer Verfassung	0 (0,0)
Kein follow-up/Kontakt möglich	1 (1,2)
Unvollständig aufgrund von Nebenwirkungen	0 (0,0)
Patient lehnte wegen anderer Gründe ab	2 (2,5)
Andere	1 (1,2)
Trotz Visite keine Angabe	5 (6,2)
Vollständig	58 (71,6)
Compliance gemäß Protokoll[d]	58 (81,7)

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: beinhaltet Tod, Abbruch, Übersetzungen nicht vorhanden und keine geplante Visite

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w N[b] = 81 n (%)**
d: Compliance ist definiert, als Verhältnis der Patienten, die den PRO Fragebogen vollständig beantwortet haben und denjenigen, von denen zu jedem Zeitpunkt eine vollständige Antwort erwartet werden konnte. Fehlende Werte aufgrund des Studiendesigns wurden nicht berücksichtigt EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; PRO: Patient-Reported Outcome; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; VAS: Visuelle Analogskala.	

In Tabelle 4-99 werden die Patienten, für die zu Woche 24 keine Werte für die EQ-5D VAS vorlagen, den Patienten, für die Werte erhoben wurden, gegenüber gestellt. Es wurden keine auffälligen Unterschiede zwischen den Baseline-Charakteristika der Patienten, mit vollständiger und der Patienten mit unvollständiger Erhebung der Fragebögen festgestellt.

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Patienten mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung der EQ-5D VAS zu Woche 24 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=58	N[c]=23
Geschlecht		
Männlich	34 (58,6)	9 (39,1)
Weiblich	24 (41,4)	14 (60,9)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	42,6 (16,4)	41,6 (20,0)
Median (Spannweite)	40,5 (20,0-71,0)	33,0 (20,0-76,0)
Alter		
< 65 Jahre	49 (84,5)	17 (73,9)
≥ 65 Jahre	9 (15,5)	6 (26,1)
Hautfarbe		
Weiß	53 (91,4)	20 (87,0)
Nicht-Weiß	4 (6,9)	3 (13,0)
fehlend	1 (1,7)	0 (0,0)
Region		
USA	12 (20,7)	8 (34,8)
Ex-USA	46 (79,3)	15 (65,2)
Region		
Europa	36 (62,1)	14 (60,9)
Nicht-Europa	22 (37,9)	9 (39,1)
Region		
WHO Stratum A	54 (93,1)	22 (95,7)
Rest	4 (6,9)	1 (4,3)
Histologischer Subtyp		
Klassisches HL - Nodulär-sklerosierender Typ	46 (79,3)	19 (82,6)
Klassisches HL - Mischtyp	7 (12,1)	3 (13,0)
Klassisches HL - Lymphozytenreicher Typ	1 (1,7)	0 (0,0)
Klassisches HL - Lymphozytenarmer Typ	3 (5,2)	1 (4,3)
fehlend	1 (1,7)	0 (0,0)

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**	
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben	**Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben**
Charakteristikum	N[b]=58	N[c]=23
ECOG-Leistungsstatus[d]		
0	32 (55,2)	12 (52,2)
1	26 (44,8)	11 (47,8)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der vorherigen Therapielinien		
< 3	3 (5,2)	0 (0,0)
≥ 3	55 (94,8)	23 (100,0)
Mittelwert (SD)	4,0 (1,9)	4,1 (1,1)
Median (Spannweite)	3,5 (1,0-11,0)	4,0 (3,0-7,0)
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[e]		
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	57 (98,3)	20 (87,0)
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	1 (1,7)	3 (13,0)
Refraktär oder rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien		
Ja	58 (100,0)	23 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorliegen einer Strahlentherapie in der Vorgeschichte		
Ja	13 (22,4)	8 (34,8)
Nein	45 (77,6)	15 (65,2)
Vorliegen großer Lymphknotenpakete		
Ja	8 (13,8)	3 (13,0)
Nein	50 (86,2)	20 (87,0)
B-Symptome zu Studienbeginn		
Ja	18 (31,0)	8 (34,8)
Nein	40 (69,0)	15 (65,2)
Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn		
Ja	4 (6,9)	1 (4,3)
Nein	53 (91,4)	22 (95,7)
fehlend	1 (1,7)	0 (0,0)
Hämoglobin-Ausgangswert (g/L)		
Mittelwert (SD)	115,1 (17,7)	115,2 (17,6)
Median (Spannweite)	114,0 (80,0-149,0)	115,0 (80,0-145,0)
Zeit seit Erstdiagnose der Erkrankung (Jahre)		
Mittelwert (SD)	3,1 (2,9)[f]	3,8 (5,4)[g]
Median (Spannweite)	1,7 (0,5-11,7)[f]	1,6 (0,9-25,0)[g]
Zeit seit Beendigung der letzten vorangegangenen Therapie bis zur Studienmedikation		
<3 Monaten	41 (70,7)	12 (52,2)
3-6 Monaten	12 (20,7)	5 (21,7)
>6 Monaten	5 (8,6)	5 (21,7)
fehlend	0 (0,0)	1 (4,3)

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Completers: Patienten in der All Subjects as Treated-Population mit validem EQ-5D Wert zu Woche 24

c: Patienten mit unvollständiger Erhebung des EQ-5D zu Woche 24

d: ECOG-Leistungsstatus: (0) - Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1) - Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich; (2) - Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen

e: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w	
	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen ausgefüllt haben	Patienten, die den EQ-5D Fragebogen nicht ausgefüllt haben
Charakteristikum	N[b]=58	N[c]=23
hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren f: Ausgewertete Patienten: 58. g: Ausgewertete Patienten: 22. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; HL: Hodgkin-Lymphom; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SD: Standard Deviation; SZT: Stammzelltransplantation; WHO: World Health Organization.		

Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 zu Woche 24, die Gründe für die fehlenden Werte im EORTC QLQ-C30 sowie die Unterschiede zwischen den Baseline Charakteristika der Patienten, mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 berichtet.

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

In der Studie Checkmate 205 wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 25 in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen dargestellt. Die Rückflaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Woche 25 lag für Kohorte B über 80 % (82,0 %). Da keine Analyse der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 25 in der EQ-5D VAS verfügbar ist, wurde die Analyse der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 33 dargestellt. Angaben zur Rückflaufquote der EQ-5D VAS, die Analysen der Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen bzw. um 10 bzw. 7 Punkte in der EQ-5D VAS sind nicht verfügbar.

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 25 (EORTC QLQ-C30) bzw. Woche 33 (EQ-5D VAS)

Für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus/LQ, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion ist zu Woche 25 eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten (siehe Tabelle 4-100). Für die Visuelle Analogskala des EQ-5D war eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von 62 (SD: 30) zu Studienbeginn auf 80 (SD: 18) zu Woche 33 (Mittlere Änderung vs. Studienbeginn: 18) zu beobachten.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 25 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	N[b]	Mittelwert zu Studienbeginn (SD) (N[c]= 75)	Mittelwert zu Woche 25 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 25 (SE) (N[d]= 51)
Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]				
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	80	65,2 (25,2)	n.a. (n.a.)	9,4 (3,0)
Körperliche Funktion	80	77,6 (24,9)	n.a. (n.a.)	7,1 (2,8)
Rollenfunktion	80	69,8 (33,1)	n.a. (n.a.)	7,1 (3,1)
Emotionale Funktion	80	78,1 (21,6)	n.a. (n.a.)	5,7 (2,9)
Kognitive Funktion	80	87,1 (17,9)	n.a. (n.a.)	-1,0 (2,8)

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	N[b]	Mittelwert zu Studienbeginn (SD) (N[c]= 75)	Mittelwert zu Woche 25 (SD)	Mittlere Änderung von Studienbeginn zu Woche 25 (SE) (N[d]= 51)
Soziale Funktion	80	72,7 (28,6)	n.a. (n.a.)	4,8 (3,8)

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Anzahl der Patienten mit Werten zu Studienbeginn
d: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n.a.: not available; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Für die Studie Checkmate 205 sind die Gründe für die fehlenden Werte im EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D VAS sowie die Unterschiede zwischen den Baseline Charakteristika der Patienten, mit vollständiger bzw. unvollständiger Erhebung des jeweiligen Fragebogens nicht verfügbar.

Ergebnisse des GHSG Registers

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QL-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 087	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert (22). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden alle Ereignisse betrachtet, die bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse: – Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)[a] Weitere Sicherheitsendpunkte: Hospitalisierungen: Das Merkmal Hospitalisierung traf zu, wenn eine solche in der Studiendokumentation für Unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurde. Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs “Progression einer Neubildung“, “Progression eines malignen Neoplasmas“ und “Progression einer Erkrankung“ stehen, sind ausgeschlossen.
Checkmate 205	Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die ASaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 18.0) kodiert (23). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse: – Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (soweit verfügbar)

Studie	Operationalisierung
GHSG Register	Im GHSG Register wurden nur für eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten oder anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias). Es sind alle unerwünschten Ereignisse enthalten, die nach dem Datum der 3. Progression von HL aufgetreten sind. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurde zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Spezifische unerwünschte Ereignisse: – Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse Weitere Sicherheitsendpunkte: Hospitalisierungen: Im GHSG Register wurde nur für eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten Hospitalisierungen gesammelt und in medizinischen Berichten oder anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von Hospitalisierungen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über Hospitalisierungen müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias). Es sind alle Hospitalisierungen enthalten, die in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden und die nach dem Datum der 3. Progression von HL aufgetreten sind.

a: AEOSI sind Ereignisse unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Sie dienen der Signaldetektion im Rahmen des klinischen Entwicklungsprograms.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; GHSG: German Hodgkin Study Group; HL: Hodgkin-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Ergebnisse der Kohorte 1

Unerwünschte Ereignisse

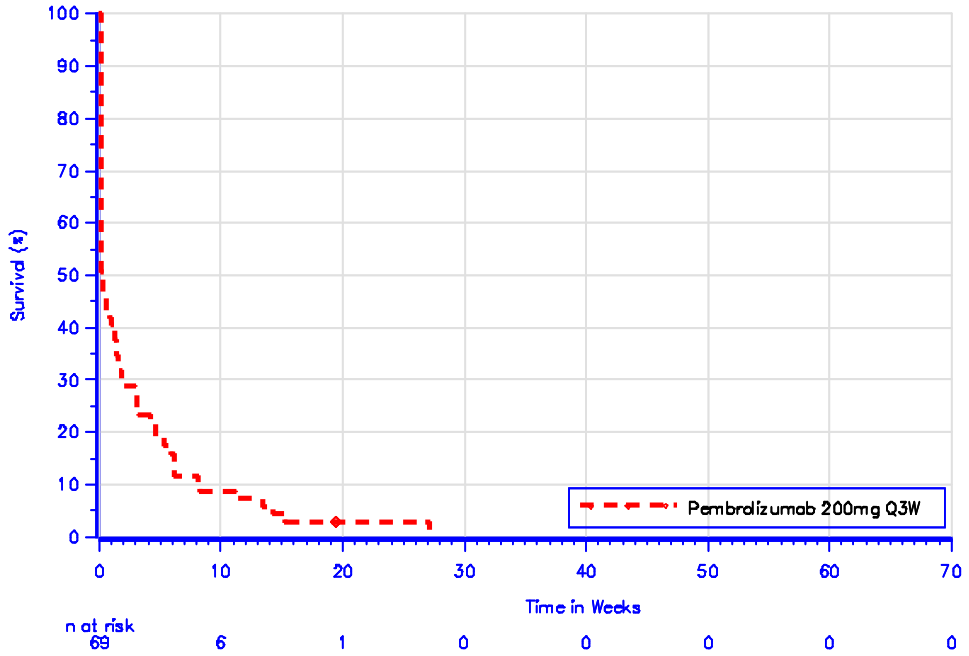
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	69	68 (98,6)	0,3 [0,1;1,3]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	69	9 (13,0)	Not reached [-;-]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Für 68 (98,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses beträgt 0,3 Monate (95 %-KI: [0,1; 1,3]) (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 56).

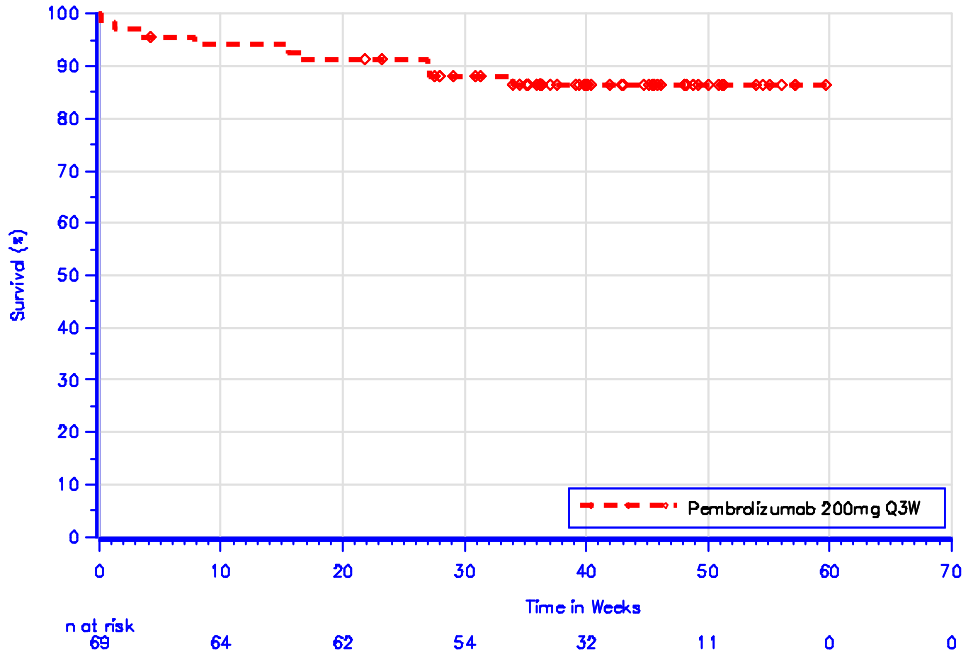


Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 56: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Für 9 (13,0 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 57). Die mediane Beobachtungszeit für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betrug 11,3 Monate.

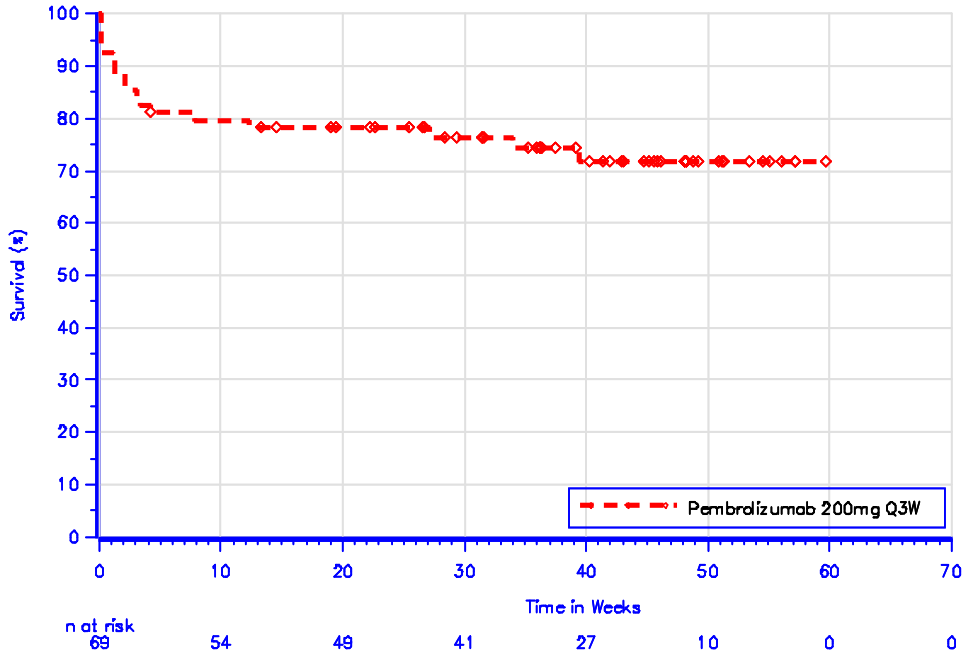


Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 57: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Für 18 (26,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 58).

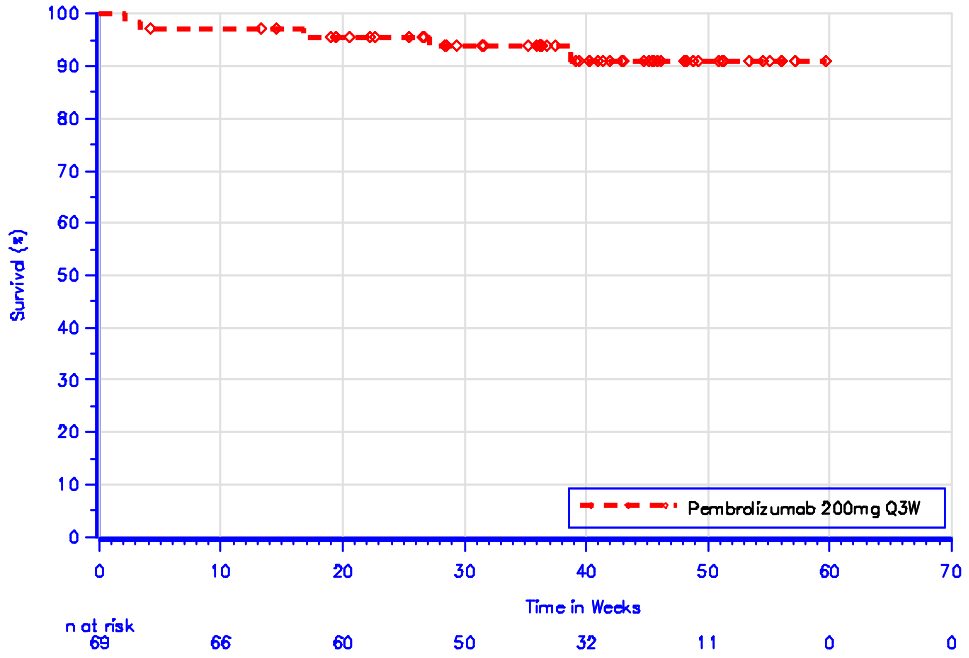


Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 58: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Behandlung mit BV eine auto-SZT erhielten. Für 5 (7,2 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte, berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Studienabbruch führte, wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-102 und Abbildung 59).



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 59: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (44 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (41 Patienten [59,4 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (38 Patienten [55,1 %]) (siehe Tabelle 4-103).

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]
Augenerkrankungen	69	6 (8,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69	41 (59,4)	21,1 [6,6;39,1]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69	38 (55,1)	20,1 [9,6;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69	44 (63,8)	13,4 [9,1;32,3]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	69	8 (11,6)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69	12 (17,4)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69	33 (47,8)	38,4 [21,1;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	69	23 (33,3)	Not reached [42,1;-]
Psychiatrische Erkrankungen	69	10 (14,5)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	69	4 (5,8)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69	26 (37,7)	Not reached [32,4;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	69	28 (40,6)	Not reached [32,0;-]
Gefäßerkrankungen	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Das am häufigsten berichtete spezifische schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach SOC sind die Infektionen und parasitären Erkrankungen (5 Patienten [7,2 %]) (siehe Tabelle 4-104).

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Augenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Gefäßerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Das am häufigsten berichtete spezifische schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC sind die Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (7 Patienten [10,1 %]) (siehe Tabelle 4-105).

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Augenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Gefäßerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. In folgenden SOC wurde jeweils ein spezifisches unerwünschte Ereignis (1,4 %), welches zum Studienabbruch führte, berichtet:

Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur- Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen, und gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (siehe Tabelle 4-106).

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Augenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Gefäßerkrankungen	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

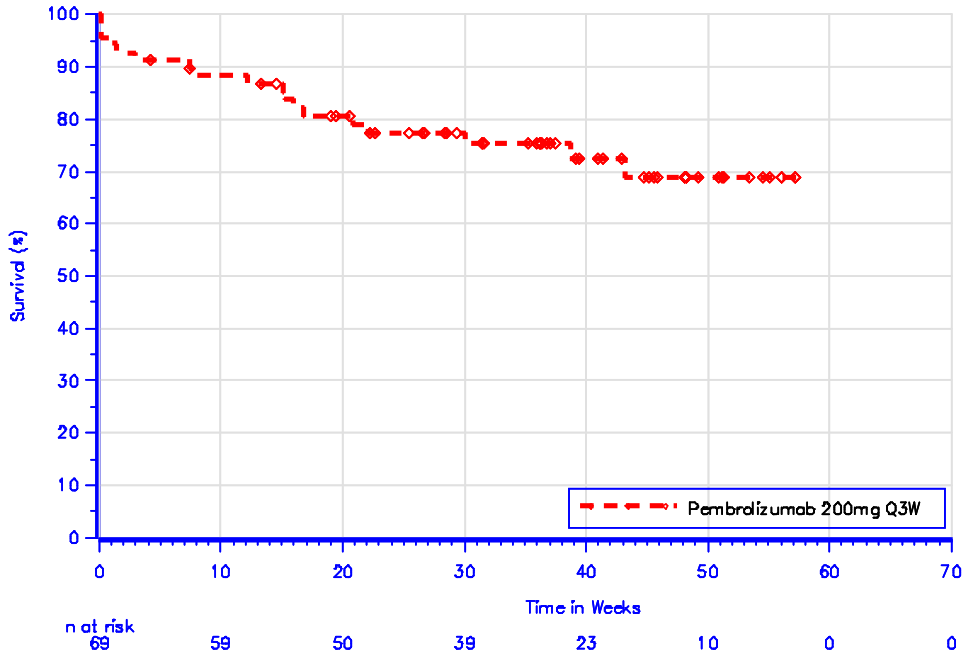
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Für 18 (26,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 1 Patient (1,4 %) berichtete ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 2 Patienten (2,9 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-107 und Abbildung 60 , Abbildung 61, Abbildung 62).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

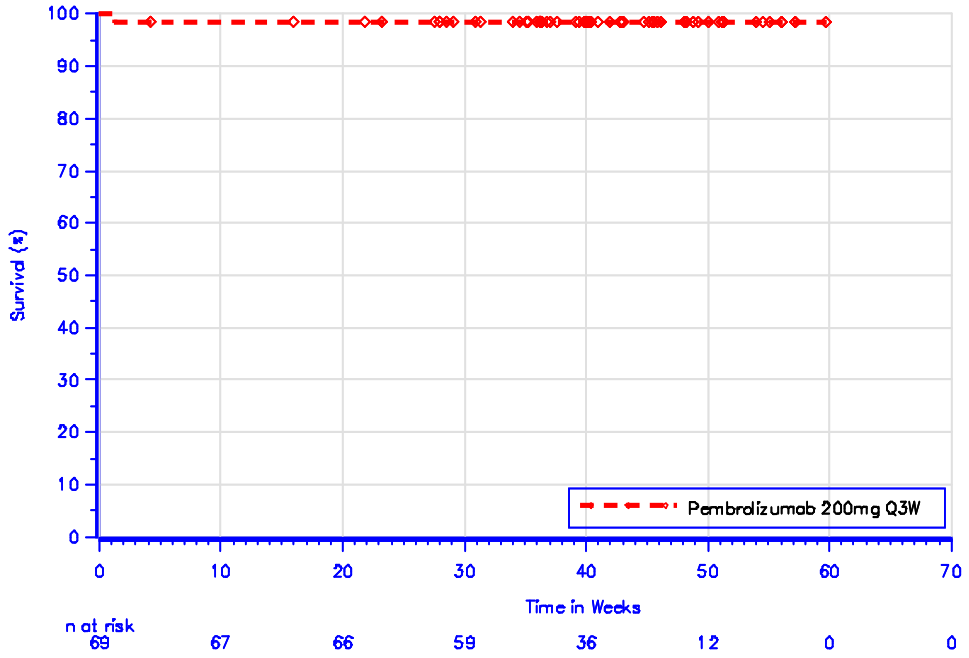
Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]
Zeit bis zum Eintreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3-5	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
AEOSI: Adverse Event of Special Interest; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



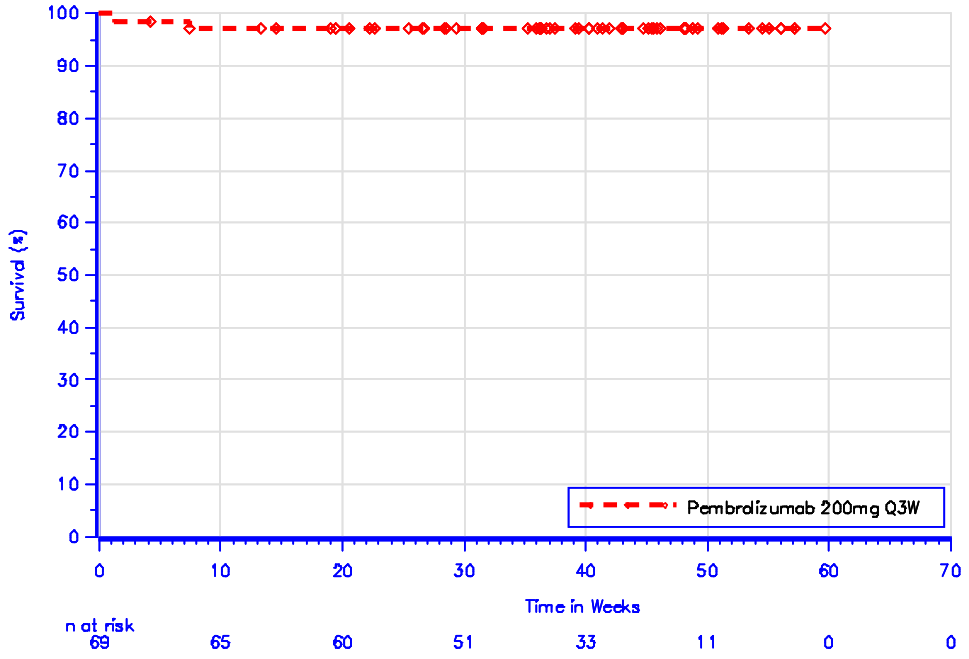
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 60: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 61: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 62: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 1

Hospitalisierung

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Bei 9 (13,0 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde eine Hospitalisierung berichtet (siehe Tabelle 4-108).

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Hospitalisierung (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Hospitalisierung[d]	69	9 (13,0)	[6,1; 23,3]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson

d: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs “Progression einer Neubildung“, “Progression eines malignen Neoplasmas“ und “Progression einer Erkrankung“ stehen, sind ausgeschlossen

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Ergebnisse der Kohorte 2

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	81	79 (97,5)	2,0 [0,4;3,3]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	81	13 (16,0)	Not reached [-;-]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	81	21 (25,9)	Not reached [48,1;-]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

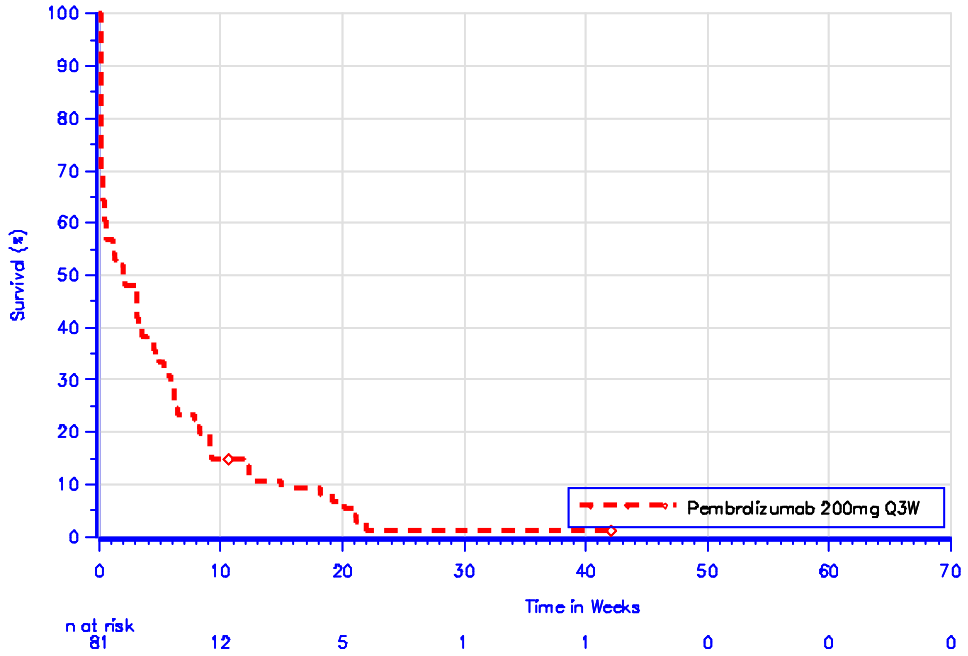
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Für 79 (97,5 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses beträgt 2,0 Monate (95 %-KI: [0,4; 3,3]) (siehe Tabelle 4-109 und Abbildung 63).

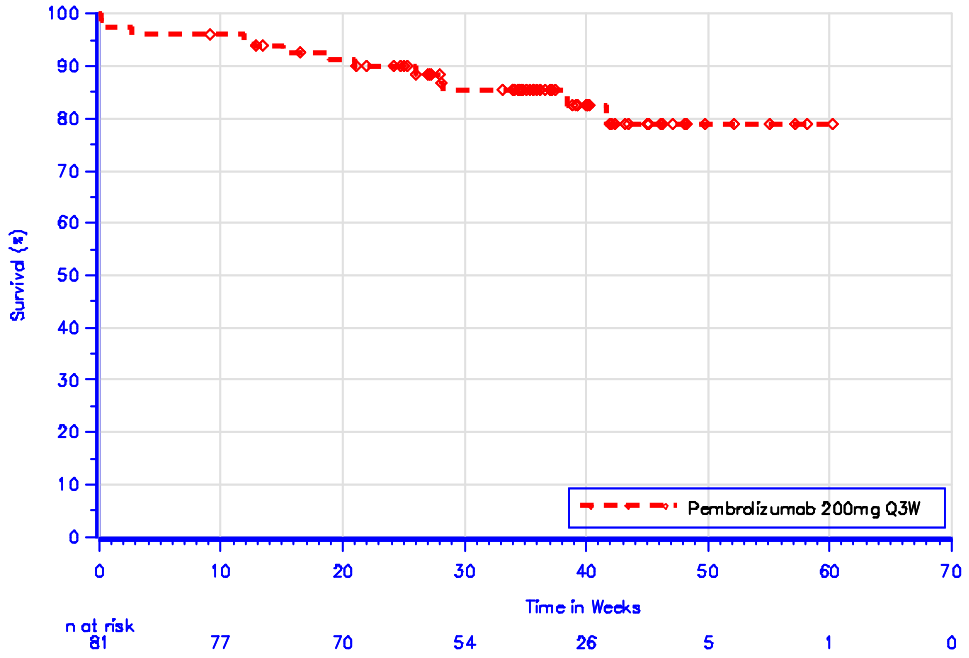


Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 63: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Für 13 (16,0 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-109 und Abbildung 64).

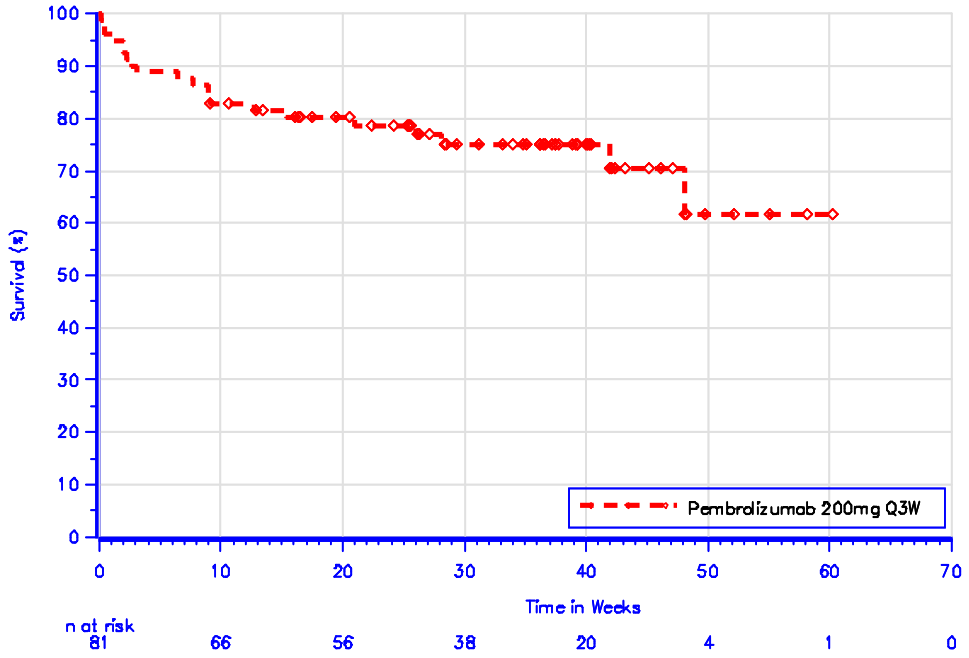


Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 64: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Für 21 (25,9 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-109 und Abbildung 65).

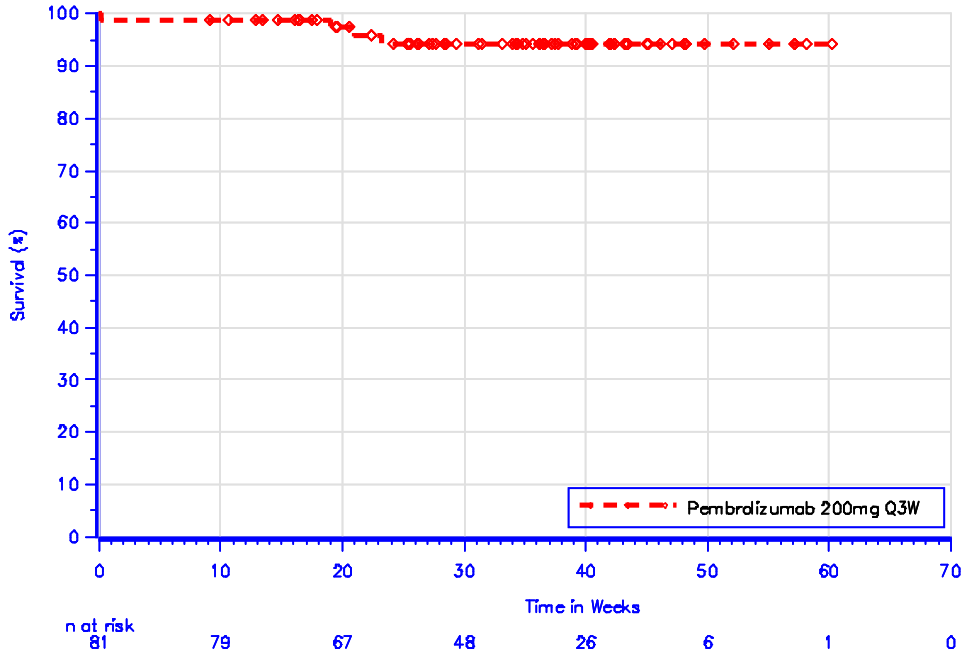


Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 65: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Behandlung mit BV keine SZT erhielten. Für 4 (4,9 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte, berichtet. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Studienabbruch führte, wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-109 und Abbildung 66).



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 66: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (41 Patienten [50,6 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41 Patienten [50,6 %]) (siehe Tabelle 4-110).

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	11 (13,6)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	81	13 (16,0)	Not reached [48,1;-]
Augenerkrankungen	81	8 (9,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	81	31 (38,3)	Not reached [38,9;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81	41 (50,6)	33,1 [15,0;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	41 (50,6)	35,6 [20,1;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81	7 (8,6)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	81	22 (27,2)	Not reached [44,0;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81	14 (17,3)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81	23 (28,4)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	81	17 (21,0)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	81	9 (11,1)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81	5 (6,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	29 (35,8)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	29 (35,8)	57,1 [43,3;-]
Gefäßerkrankungen	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Das am häufigsten berichtete spezifische schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach SOC sind die Infektionen und parasitären Erkrankungen (9 Patienten [11,1 %]) (siehe Tabelle 4-111).

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Augenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	9 (11,1)	Not reached [-;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Gefäßerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Das am häufigsten berichtete spezifische schwere unerwünschte Ereignis (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC sind die Infektionen und parasitären Erkrankungen (6 Patienten [7,4 %]) (siehe Tabelle 4-112).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg Q3W**		
CTCAE-Grad 3-5 Schwere unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	5 (6,2)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	81	1 (1,2)	Not reached [48,1;-]
Augenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	8 (9,9)	Not reached [-;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Gefäßerkrankungen	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. In folgenden SOC wurden jeweils spezifische unerwünschte Ereignisse, welche zum Studienabbruch führten, berichtet: Erkrankungen des

Immunsystems (1 Patient [1,2 %]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (1 Patient [1,2 %]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2 Patienten [2,5 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (1 Patient [1,2 %]) (siehe Tabelle 4-113).

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Augenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Leber- und Gallenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Untersuchungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Psychiatrische Erkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	81	1 (1,2)	Not reached [-;-]
Gefäßerkrankungen	81	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Für 22 (27,2 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 2 Patienten (2,5 %) berichteten ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 3 Patienten (3,7 %) ein schweres immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI wurde nicht erreicht (siehe Tabelle 4-114 und Abbildung 67, Abbildung 68, Abbildung 69).

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

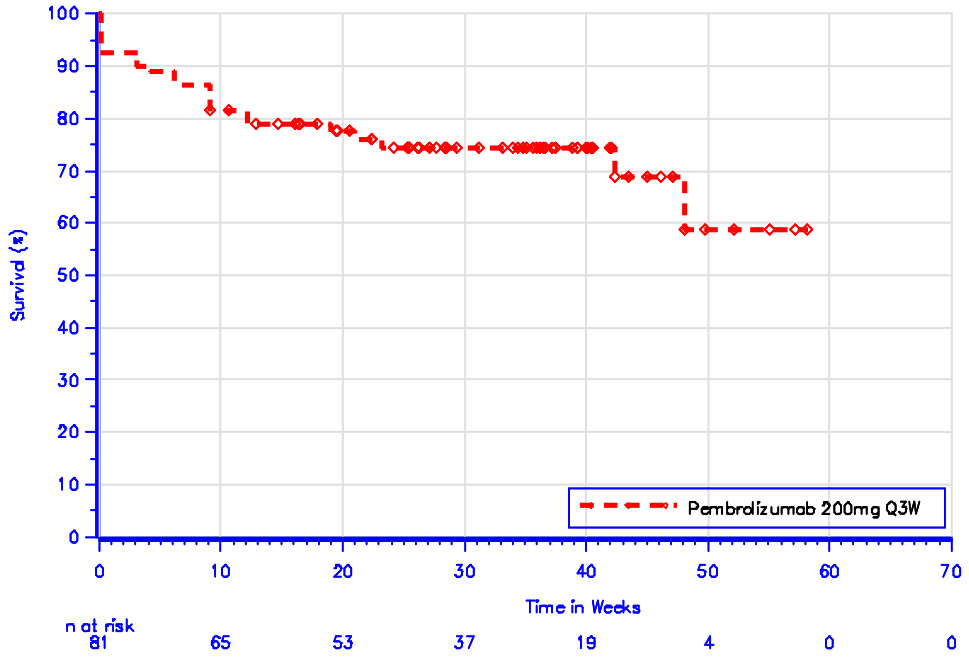
Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	81	22 (27,2)	Not reached [48,1;-]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Zeit bis zum Eintreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3-5	81	3 (3,7)	Not reached [48,1;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

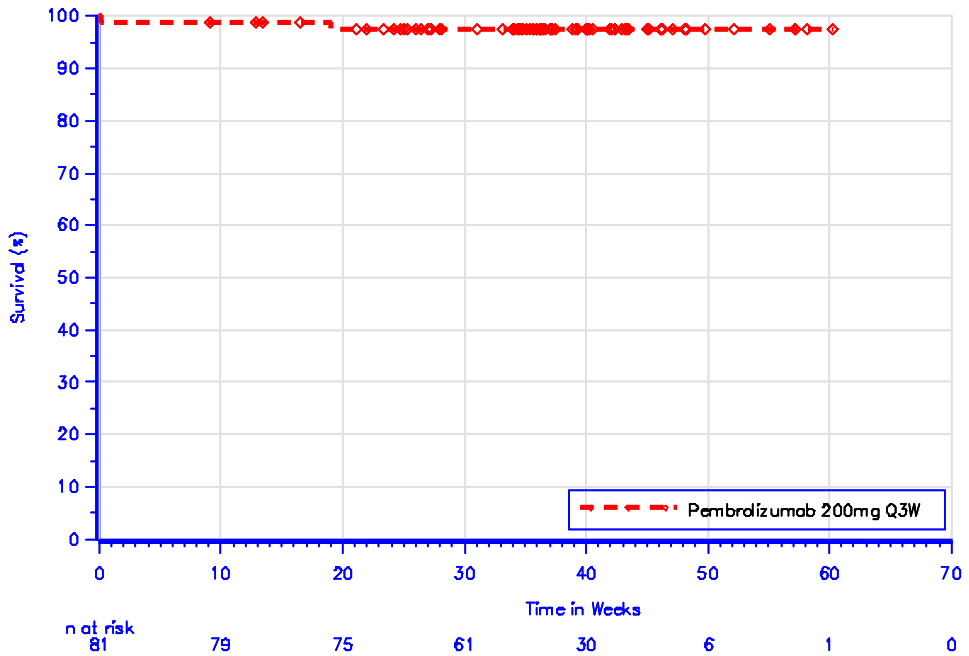
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; AEOSI: Adverse Event of Special Interest; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.



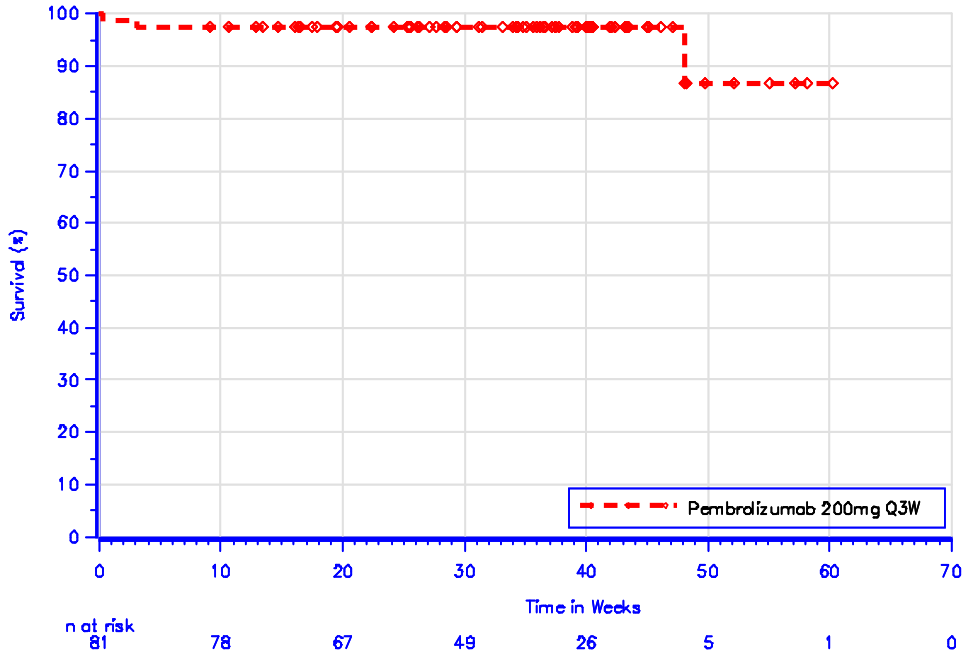
Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 67: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 68: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2



Database Cutoff Date: 25SEP2016

Abbildung 69: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 087 – Kohorte 2

Hospitalisierung

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Bei 10 (12,3 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde eine Hospitalisierung berichtet (siehe Tabelle 4-115).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Hospitalisierung (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI**[c]
Hospitalisierung[d]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson

d: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs “Progression einer Neubildung“, “Progression eines malignen Neoplasmas“ und “Progression einer Erkrankung“ stehen, sind ausgeschlossen

KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

Ergebnisse der Kohorte B

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen (Datenschnitt: 20. August 2015)

	Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]	
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	80	79 (98,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	80	20 (25,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	80	33 (41,3)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	80	3 (3,8)

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated.
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen (Database Lock: 09. Februar 2016)

	Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]	
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	80	80 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	80	n.a. (n.a.)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	80	38 (47,5)
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	80	4 (5,0)

a: Database Lock: 09. Februar 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; n.a.: not available.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erzielten. Für 79 (98,8 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde zum Datenschnitt vom 20. August 2015 ein unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle 4-116). Zum DBL vom 09. Februar 2016 wurde für alle Patienten (100,0 %) ein unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle 4-117). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Behandlung mit BV eine SZT erzielten. Für 20 (25,0 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde zum Datenschnitt vom 20. August 2015 ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle 4-116). Zum DBL vom 09. Februar 2016 waren keine Ergebnisse verfügbar. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Behandlung mit BV eine SZT erzielten. Für 33 (41,3 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde zum Datenschnitt vom 20. August 2015 ein schweres unerwünschtes Ereignisse berichtet (siehe Tabelle 4-116). Zum DBL vom 09. Februar 2016 wurden bei 38 Patienten (47,5 %) schwere unerwünschtes Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) berichtet (siehe Tabelle 4-117). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Behandlung mit BV eine SZT erzielten. Für 3 (3,8 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde zum Datenschnitt vom 20. August 2015 ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte, berichtet (siehe Tabelle 4-116). Zum DBL vom 09. Februar 2016 wurden bei 4 Patienten (5,0 %) unerwünschte Ereignisse, welche zum Studienabbruch führten, berichtet (siehe Tabelle 4-117). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses, welches zum Studienabbruch führte inklusive Kaplan-Meier Kurve, ist nicht verfügbar.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erzielten. Zum Datenschnitt vom 20. August 2015 sind keine Ergebnisse zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen gesamt nach SOC vorhanden. Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC zum DBL vom 09. Februar 2016 sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (61 Patienten [76,3 %]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (54 Patienten [67,5 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (51 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (44 Patienten [55,0 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (40 Patienten [50,0 %]) (siehe Tabelle 4-118). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (Checkmate 205 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

	Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	80	17 (21,3)
Herzerkrankungen	80	8 (10)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	80	5 (6,3)
Endokrine Erkrankungen	80	14 (17,5)
Augenerkrankungen	80	13 (16,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	80	51 (63,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	80	54 (67,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	80	3 (3,8)
Erkrankungen des Immunsystems	80	3 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80	61 (76,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	80	18 (22,5)
Untersuchungen	80	39 (48,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	80	22 (27,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	80	35 (43,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	80	8 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	80	31 (38,8)
Psychiatrische Erkrankungen	80	12 (15,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	80	3 (3,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	80	5 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80	44 (55,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	80	40 (50,0)
Gefäßerkrankungen	80	14 (17,5)

a: Database Lock: 09. Februar 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated.
kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC sind weder Ergebnisse zum Datenschnitt vom 20. August 2015 noch zum DBL vom 09. Februar 2016 vorhanden.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC sind weder Ergebnisse zum Datenschnitt vom 20. August 2015 noch zum DBL vom 09. Februar 2016 vorhanden.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC sind weder Ergebnisse zum Datenschnitt vom 20. August 2015 noch zum DBL vom 09. Februar 2016 vorhanden.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Für die Studie Checkmate 205 werden keine Ergebnisse für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse berichtet, da für diese Endpunkte keine Ergebnisse verfügbar sind.

Hospitalisierung

Für die Studie Checkmate 205 werden keine Ergebnisse für die Hospitalisierungen berichtet, da für diesen Endpunkt keine Ergebnisse verfügbar sind.

Ergebnisse des GHSG Registers

Ergebnisse der Kohorte 1a

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

	GHSG Register: Kohorte 1a[a]	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse	12	11 (91,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	12	11 (91,7)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated-Patienten, für die unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden. Fehlende Information und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Information über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; GHSG: German Hodgkin Study Group.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. Für 11 (91,7 %) der Patienten mit einer auto-SZT in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet (siehe Tabelle 4-119). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. Für 11 (91,7 %) der Patienten mit einer auto-SZT in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 berichtet (siehe Tabelle 4-119). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Daten zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten (siehe Tabelle 4-120). Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (9 Patienten [75,0 %]). Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC sowie Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC wurden nicht erhoben.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

	GHSG Register: Kohorte 1a[a]	
Unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12	9 (75,0)
Herzerkrankungen	12	1 (8,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	12	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	12	0 (0,0)
Augenerkrankungen	12	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12	1 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	12	1 (8,3)
Erkrankungen des Immunsystems	12	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	2 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12	0 (0,0)
Untersuchungen	12	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	12	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	12	0 (0,0)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated-Patienten, für die unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden. Fehlende Information und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Information über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).

GHSG: German Hodgkin Study Group.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben.

Hospitalisierung

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. In Kohorte 1a des GHSG Registers wurde für 3 Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für Unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Bei allen 3 Patienten (100,0 %) traten Hospitalisierungen auf (siehe Tabelle 4-121).

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Hospitalisierung (GHSG Register – Kohorte 1a) – weitere Untersuchungen

	GHSG Register: Kohorte 1a[a]	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
Hospitalisierung	3	3 (100,0)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated-Patienten, für die Hospitalisierungen gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden. Fehlende Information und das Fehlen von Hospitalisierungen sind Störfaktoren und die Information über Hospitalisierungen müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).

GHSG: German Hodgkin Study Group.

Ergebnisse der Kohorte 2b

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

	GHSG Register: Kohorte 2a[a]	
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse	3	2 (66,7)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	3	2 (66,7)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated-Patienten, für die unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden. Fehlende Information und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Information über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; GHSG: German Hodgkin Study Group.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. Für 2 (66,7 %) der Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. (siehe Tabelle 4-122). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. Für 2 (66,7 %) der Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 berichtet. (siehe Tabelle 4-122). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) inklusive Kaplan-Meier Kurve ist nicht verfügbar.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Daten zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Spezifische Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. (siehe Tabelle 4-123). Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (2 Patienten [66,7 %]). Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach SOC, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) nach SOC sowie Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach SOC wurden nicht erhoben.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (GHSG Register – Kohorte 2a) – weitere Untersuchungen

	GHSG Register: Kohorte 2a[a]	
Unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3	2 (66,7)
Herzerkrankungen	3	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	3	0 (0,0)
Augenerkrankungen	3	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	3	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3	0 (0,0)
Untersuchungen	3	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3	0 (0,0)

	GHSG Register: Kohorte 2a[a]	
Unerwünschte Ereignisse	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	3	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	3	0 (0,0)

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated-Patienten, für die unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden. Fehlende Information und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Information über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).

GHSG: German Hodgkin Study Group.

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben.

Hospitalisierung

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. In Kohorte 2a des GHSG Registers wurde für keinen Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für Unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

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

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0 vs. 1-2) und Region (Europa vs. Nicht-Europa) berichtet, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3), Zeit nach SZT bis Rückfall (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß) sowie Art des Rückfalls (Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien) durchgeführt (siehe Tabelle 4-7).

Für die Studie KEYNOTE 087 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab werden die Ergebnisse für die in Tabelle 4-7 gelisteten Subgruppen dargestellt. Die Subgruppe für Zeit nach SZT bis Rückfall (< 12 vs. ≥ 12 Monate) wurde nur für Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 dargestellt, da die Patienten in Kohorte 2 keine SZT in der Vortherapie erhielten und diese Auswertung daher hier nicht anwendbar ist. Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA durchgeführten Studie Checkmate 205 können für diese Studie nur für den Endpunkt Objektive Ansprechrate Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, Region und Hautfarbe durchgeführt werden. Anstelle der Subgruppe „Zeit nach SZT bis Rückfall“ wurde die in der Studie Checkmate 205 verwendete Operationalisierung „Zeit seit letzter SZT bis zur ersten Folgetherapie“ (< 6 Monate vs. 6 - < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) dargestellt. Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Kohorten des GHSG Registers durchgeführt.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Ergebnisse der Kohorte 1

Gesamtüberleben

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 087 wurde für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Bei keiner der in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen konnten mehr als ein Ereignis festgestellt werden, daher wird auf eine weitere Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet.

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden nur für die Primäranalyse nach Auswertung durch das unabhängige Review Komitee durchgeführt, auf Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalysen wird verzichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-124 dargestellt.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Alter (Jahre)							
< 65 Jahre	69	19 (27,5)	13,7 [11,2;13,7]	93,9 [84,4; 97,7]	77,0 [64,2; 85,7]	69,8 [55,3; 80,4]	58,2 [32,2; 77,2]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-; -]	- [-; -]	- [-; -]	- [-; -]	- [-; -]
Geschlecht							
Männlich	36	10 (27,8)	Not reached [8,2;-]	91,0 [74,6; 97,0]	77,2 [57,9; 88,5]	61,7 [38,6; 78,3]	Not reached [-; -]
Weiblich	33	9 (27,3)	13,7 [11,2;13,7]	96,9 [79,8; 99,6]	77,2 [58,0; 88,4]	77,2 [58,0; 88,4]	64,3 [33,0; 83,9]
ECOG-Leistungsstatus							
0	29	6 (20,7)	13,7 [-;-]	96,2 [75,7; 99,4]	79,7 [57,9; 91,0]	79,7 [57,9; 91,0]	79,7 [57,9; 91,0]
1-2	40	13 (32,5)	11,2 [8,2;-]	92,0 [77,3; 97,4]	75,1 [57,5; 86,2]	62,5 [42,4; 77,3]	Not reached [-; -]
Region							
Europa	37	6 (16,2)	Not reached [-;-]	94,4 [79,6; 98,6]	80,3 [61,0; 90,7]	80,3 [61,0; 90,7]	Not reached [-; -]
Nicht-Europa	32	13 (40,6)	11,2 [8,2;13,7]	93,5 [76,6; 98,3]	74,2 [55,0; 86,2]	62,6 [42,3; 77,4]	46,9 [17,4; 72,1]
Anzahl der vorherigen Therapielinien							
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	Not reached [-; -]	Not reached [-; -]
≥ 3	68	19 (27,9)	13,7 [11,2;13,7]	93,8 [84,2; 97,6]	76,6 [63,7; 85,5]	69,3 [54,8; 80,0]	57,8 [32,0; 76,8]
Zeit nach SZT bis Rückfall							
<12 Monate	32	11 (34,4)	13,7 [5,6;13,7]	89,7 [71,4; 96,6]	65,7 [44,1; 80,6]	60,6 [38,6; 76,9]	60,6 [38,6; 76,9]
≥12 Monate	37	8 (21,6)	Not reached [11,2;-]	97,1 [81,4; 99,6]	85,4 [68,5; 93,7]	76,6 [55,7; 88,5]	Not reached [-; -]
Hautfarbe							
Weiß	57	14 (24,6)	13,7 [11,2;13,7]	92,5 [81,3; 97,1]	80,1 [66,1; 88,8]	73,3 [56,5; 84,4]	55,0 [19,8; 80,2]
Nicht-Weiß	11	4 (36,4)	Not reached [4,3;-]	100,0 [100,0; 100,0]	60,0 [25,3; 82,7]	60,0 [25,3; 82,7]	Not reached [-; -]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]							
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	14 (26,4)	13,7 [-;-]	94,1 [82,7; 98,0]	78,4 [63,4; 87,8]	69,1 [52,1; 81,2]	69,1 [52,1; 81,2]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	5 (31,3)	11,2 [5,4;11,2]	93,3 [61,3; 99,0]	73,3 [43,6; 89,1]	73,3 [43,6; 89,1]	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**					
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.						

Objektive Ansprechrate

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden nur für die Primäranalyse nach Auswertung durch das unabhängige Review Komitee durchgeführt, auf Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalysen wird verzichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-125 dargestellt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Objektive Ansprechrate ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	51 (73,9)	[61,9; 83,7]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	[-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	24 (66,7)	[49,0; 81,4]
Weiblich	33	27 (81,8)	[64,5; 93,0]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	22 (75,9)	[56,5; 89,7]
1-2	40	29 (72,5)	[56,1; 85,4]
Region			
Europa	37	29 (78,4)	[61,8; 90,2]
Nicht-Europa	32	22 (68,8)	[50,0; 83,9]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	[0,0; 97,5]
≥ 3	68	51 (75,0)	[63,0; 84,7]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	95% KI[c]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	23 (71,9)	[53,3; 86,3]
≥12 Monate	37	28 (75,7)	[58,8; 88,2]
Hautfarbe			
Weiß	57	43 (75,4)	[62,2; 85,9]
Nicht-Weiß	11	8 (72,7)	[39,0; 94,0]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	39 (73,6)	[59,7; 84,7]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	12 (75,0)	[47,6; 92,7]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Krankheitssymptomatik

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in den jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-126 bis Tabelle 4-134 dargestellt. Auf die Darstellung der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen verzichtet.

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Veränderung

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	23 (33,3)	Not reached [8,3;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	10 (27,8)	Not reached [-;-]
Weiblich	33	13 (39,4)	Not reached [2,1;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	10 (34,5)	Not reached [2,4;-]
1-2	40	13 (32,5)	Not reached [2,1;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Region			
Europa	37	11 (29,7)	Not reached [8,3;-]
Nicht-Europa	32	12 (37,5)	Not reached [2,1;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	23 (33,8)	Not reached [8,3;-]
Zeit bis nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	13 (40,6)	Not reached [1,4;-]
≥12 Monate	37	10 (27,0)	Not reached [8,3;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	20 (35,1)	Not reached [2,4;-]
Nicht-Weiß	11	2 (18,2)	Not reached [8,3;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	21 (39,6)	Not reached [2,1;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	2 (12,5)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	27 (39,1)	Not reached [8,3;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	10 (27,8)	Not reached [8,6;-]
Weiblich	33	17 (51,5)	5,6 [1,4;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	9 (31,0)	Not reached [8,3;-]
1-2	40	18 (45,0)	11,1 [2,0;-]
Region			
Europa	37	15 (40,5)	8,6 [2,1;-]
Nicht-Europa	32	12 (37,5)	Not reached [2,1;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	27 (39,7)	Not reached [5,6;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	11 (34,4)	Not reached [8,6;-]
≥12 Monate	37	16 (43,2)	Not reached [2,1;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	21 (36,8)	Not reached [8,3;-]
Nicht-Weiß	11	6 (54,5)	5,6 [1,4;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	21 (39,6)	Not reached [2,8;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	6 (37,5)	Not reached [1,4;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	22 (31,9)	Not reached [8,3;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	12 (33,3)	Not reached [7,7;-]
Weiblich	33	10 (30,3)	Not reached [8,3;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	11 (37,9)	8,3 [7,7;-]
1-2	40	11 (27,5)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	37	14 (37,8)	8,3 [2,8;-]
Nicht-Europa	32	8 (25,0)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	22 (32,4)	Not reached [8,3;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	10 (31,3)	Not reached [7,7;-]
≥12 Monate	37	12 (32,4)	Not reached [8,3;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	15 (26,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	6 (54,5)	8,3 [0,7;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	20 (37,7)	Not reached [7,7;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	2 (12,5)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	19 (27,5)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	11 (30,6)	Not reached [4,6;-]
Weiblich	33	8 (24,2)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	7 (24,1)	Not reached [-;-]
1-2	40	12 (30,0)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	10 (31,3)	Not reached [4,6;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	19 (27,9)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	8 (25,0)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	11 (29,7)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	16 (28,1)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	3 (27,3)	Not reached [0,7;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	15 (28,3)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	4 (25,0)	Not reached [1,6;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.			

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	24 (34,8)	Not reached [8,5;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	15 (41,7)	Not reached [2,9;-]
Weiblich	33	9 (27,3)	Not reached [8,5;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	10 (34,5)	8,6 [5,8;-]
1-2	40	14 (35,0)	Not reached [2,9;-]
Region			
Europa	37	12 (32,4)	8,6 [5,8;-]
Nicht-Europa	32	12 (37,5)	Not reached [2,8;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	24 (35,3)	Not reached [8,3;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	10 (31,3)	Not reached [8,5;-]
≥12 Monate	37	14 (37,8)	Not reached [2,9;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	19 (33,3)	Not reached [8,5;-]
Nicht-Weiß	11	4 (36,4)	Not reached [2,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	17 (32,1)	Not reached [8,5;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	7 (43,8)	8,3 [2,1;-]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.			

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	17 (24,6)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	10 (27,8)	Not reached [-;-]
Weiblich	33	7 (21,2)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	3 (10,3)	Not reached [-;-]
1-2	40	14 (35,0)	Not reached [2,9;-]
Region			
Europa	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	8 (25,0)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	17 (25,0)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	8 (25,0)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	15 (26,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	1 (9,1)	Not reached [4,6;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	13 (24,5)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	4 (25,0)	Not reached [2,1;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	20 (29,0)	Not reached [9,0;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Geschlecht			
Männlich	36	11 (30,6)	Not reached [9,0;-]
Weiblich	33	9 (27,3)	Not reached [8,3;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	7 (24,1)	Not reached [8,3;-]
1-2	40	13 (32,5)	Not reached [5,6;-]
Region			
Europa	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	11 (34,4)	Not reached [8,3;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	20 (29,4)	Not reached [9,0;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	7 (21,9)	Not reached [9,0;-]
≥12 Monat	37	13 (35,1)	Not reached [2,8;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	17 (29,8)	Not reached [9,0;-]
Nicht-Weiß	11	3 (27,3)	Not reached [2,8;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	16 (30,2)	Not reached [8,5;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	4 (25,0)	Not reached [0,8;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	22 (31,9)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	11 (30,6)	Not reached [1,4;-]
Weiblich	33	11 (33,3)	Not reached [3,0;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	7 (24,1)	Not reached [-;-]
1-2	40	15 (37,5)	Not reached [2,3;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Region			
Europa	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	13 (40,6)	Not reached [1,4;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	1 (100,0)	1,4 [-;-]
≥ 3	68	21 (30,9)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	7 (21,9)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	15 (40,5)	Not reached [2,1;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	18 (31,6)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	3 (27,3)	Not reached [2,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	16 (30,2)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	6 (37,5)	Not reached [1,4;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	15 (21,7)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	9 (25,0)	Not reached [-;-]
Weiblich	33	6 (18,2)	Not reached [9,2;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	5 (17,2)	Not reached [-;-]
1-2	40	10 (25,0)	Not reached [9,2;-]
Region			
Europa	37	6 (16,2)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	9 (28,1)	Not reached [9,2;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	15 (22,1)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	8 (25,0)	Not reached [9,2;-]
≥12 Monate	37	7 (18,9)	Not reached [8,4;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	11 (19,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	4 (36,4)	9,2 [2,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	14 (26,4)	Not reached [9,2;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	1 (6,3)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in den jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-135 bis Tabelle 4-141 dargestellt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	23 (33,3)	Not reached [7,2;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	13 (36,1)	Not reached [2,9;-]
Weiblich	33	10 (30,3)	Not reached [5,6;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	8 (27,6)	Not reached [7,2;-]
1-2	40	15 (37,5)	Not reached [2,9;-]
Region			
Europa	37	11 (29,7)	Not reached [2,1;-]
Nicht-Europa	32	12 (37,5)	Not reached [5,4;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	1 (100,0)	0,7 [-;-]
≥ 3	68	22 (32,4)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	11 (34,4)	Not reached [2,1;-]
≥12 Monate	37	12 (32,4)	Not reached [5,6;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	18 (31,6)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	4 (36,4)	Not reached [2,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	17 (32,1)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	6 (37,5)	Not reached [0,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	17 (24,6)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	12 (33,3)	Not reached [7,7;-]
Weiblich	33	5 (15,2)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	4 (13,8)	Not reached [-;-]
1-2	40	13 (32,5)	Not reached [2,9;-]
Region			
Europa	37	8 (21,6)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	9 (28,1)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	17 (25,0)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	8 (25,0)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Hautfarbe			
Weiß	57	15 (26,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	1 (9,1)	Not reached [-;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	14 (26,4)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	3 (18,8)	Not reached [2,0;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	29 (42,0)	Not reached [2,1;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	16 (44,4)	Not reached [1,4;-]
Weiblich	33	13 (39,4)	Not reached [2,1;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	13 (44,8)	Not reached [1,4;-]
1-2	40	16 (40,0)	Not reached [2,1;-]
Region			
Europa	37	16 (43,2)	8,3 [0,9;-]
Nicht-Europa	32	13 (40,6)	Not reached [2,1;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	29 (42,6)	Not reached [2,1;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	11 (34,4)	Not reached [2,1;-]
≥12 Monate	37	18 (48,6)	8,3 [1,5;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	25 (43,9)	Not reached [2,1;-]
Nicht-Weiß	11	3 (27,3)	Not reached [1,4;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	23 (43,4)	Not reached [2,1;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	6 (37,5)	Not reached [0,9;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.			

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	26 (37,7)	13,7 [8,3;13,7]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	13 (36,1)	Not reached [2,9;-]
Weiblich	33	13 (39,4)	13,7 [2,8;13,7]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	8 (27,6)	13,7 [8,3;13,7]
1-2	40	18 (45,0)	11,1 [1,6;-]
Region			
Europa	37	10 (27,0)	Not reached [8,3;-]
Nicht-Europa	32	16 (50,0)	11,1 [2,1;13,7]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	26 (38,2)	13,7 [8,3;13,7]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	11 (34,4)	13,7 [2,9;13,7]
≥12 Monate	37	15 (40,5)	Not reached [2,9;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	20 (35,1)	13,7 [8,3;13,7]
Nicht-Weiß	11	5 (45,5)	Not reached [1,4;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	22 (41,5)	13,7 [2,9;13,7]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	4 (25,0)	Not reached [2,1;-]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.			

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	27 (39,1)	Not reached [3,0;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	16 (44,4)	11,1 [2,1;-]
Weiblich	33	11 (33,3)	Not reached [2,8;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	8 (27,6)	Not reached [5,6;-]
1-2	40	19 (47,5)	11,1 [2,1;-]
Region			
Europa	37	11 (29,7)	Not reached [3,0;-]
Nicht-Europa	32	16 (50,0)	11,1 [2,1;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	27 (39,7)	Not reached [2,9;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	11 (34,4)	Not reached [2,8;-]
≥12 Monate	37	16 (43,2)	Not reached [2,8;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	20 (35,1)	Not reached [3,0;-]
Nicht-Weiß	11	6 (54,5)	5,6 [1,4;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	21 (39,6)	Not reached [2,8;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	6 (37,5)	Not reached [2,1;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	25 (36,2)	Not reached [6,5;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Geschlecht			
Männlich	36	15 (41,7)	Not reached [2,1;-]
Weiblich	33	10 (30,3)	Not reached [6,5;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	9 (31,0)	Not reached [6,5;-]
1-2	40	16 (40,0)	Not reached [2,1;-]
Region			
Europa	37	12 (32,4)	Not reached [2,0;-]
Nicht-Europa	32	13 (40,6)	Not reached [2,8;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	25 (36,8)	Not reached [5,5;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	11 (34,4)	Not reached [2,0;-]
≥12 Monate	37	14 (37,8)	Not reached [2,9;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	23 (40,4)	Not reached [2,1;-]
Nicht-Weiß	11	1 (9,1)	Not reached [6,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	19 (35,8)	Not reached [2,9;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	6 (37,5)	Not reached [1,6;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3q**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	27 (39,1)	Not reached [2,9;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	15 (41,7)	Not reached [1,4;-]
Weiblich	33	12 (36,4)	Not reached [2,3;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	11 (37,9)	Not reached [2,1;-]
1-2	40	16 (40,0)	Not reached [2,1;-]
Region			
Europa	37	15 (40,5)	Not reached [0,9;-]
Nicht-Europa	32	12 (37,5)	Not reached [2,3;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3q		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	1 (100,0)	0,7 [-;-]
≥ 3	68	26 (38,2)	Not reached [2,9;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	14 (43,8)	Not reached [1,4;-]
≥12 Monate	37	13 (35,1)	Not reached [2,9;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	21 (36,8)	Not reached [7,7;-]
Nicht-Weiß	11	5 (45,5)	Not reached [1,4;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	20 (37,7)	Not reached [2,9;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	7 (43,8)	Not reached [0,9;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen werden für die Gesamtraten der Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen berichtet. Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Hospitalisierungen berichtet, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf einzelne unerwünschte Ereignisse übertragbar sind. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-142 bis Tabelle 4-145 dargestellt.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	68 (98,6)	0,3 [0,1;1,3]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	35 (97,2)	1,3 [0,1;3,1]
Weiblich	33	33 (100,0)	0,1 [0,1;0,3]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	28 (96,6)	1,4 [0,1;4,6]
1-2	40	40 (100,0)	0,1 [0,1;0,3]
Region			
Europa	37	36 (97,3)	0,6 [0,1;3,1]
Nicht-Europa	32	32 (100,0)	0,1 [0,1;1,0]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	1 (100,0)	0,1 [-;-]
≥ 3	68	67 (98,5)	0,3 [0,1;1,3]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	31 (96,9)	0,1 [0,1;1,3]
≥12 Monate	37	37 (100,0)	0,9 [0,1;3,0]
Hautfarbe			
Weiß	57	56 (98,2)	0,3 [0,1;1,4]
Nicht-Weiß	11	11 (100,0)	0,1 [0,1;1,4]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	52 (98,1)	0,3 [0,1;1,6]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	16 (100,0)	0,2 [0,1;1,4]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	9 (13,0)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	5 (13,9)	Not reached [-;-]
Weiblich	33	4 (12,1)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	3 (10,3)	Not reached [-;-]
1-2	40	6 (15,0)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	37	4 (10,8)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	5 (15,6)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	9 (13,2)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	4 (12,5)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	5 (13,5)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	8 (14,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	1 (9,1)	Not reached [-;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	7 (13,2)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	2 (12,5)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	9 (25,0)	Not reached [-;-]
Weiblich	33	9 (27,3)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	4 (13,8)	Not reached [-;-]
1-2	40	14 (35,0)	Not reached [27,1;-]
Region			
Europa	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	9 (28,1)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	18 (26,5)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	8 (25,0)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	10 (27,0)	Not reached [39,4;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Hautfarbe			
Weiß	57	14 (24,6)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	3 (27,3)	Not reached [2,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	13 (24,5)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	5 (31,3)	Not reached [2,1;-]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.			

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (KEYNOTE 087 – Kohorte 1) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	0	- (-)	- [-;-]
Geschlecht			
Männlich	36	3 (8,3)	Not reached [-;-]
Weiblich	33	2 (6,1)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	29	1 (3,4)	Not reached [-;-]
1-2	40	4 (10,0)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	37	2 (5,4)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	32	3 (9,4)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	1	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	68	5 (7,4)	Not reached [-;-]
Zeit nach SZT bis Rückfall			
<12 Monate	32	2 (6,3)	Not reached [-;-]
≥12 Monate	37	3 (8,1)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	57	5 (8,8)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	11	0 (0,0)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	53	4 (7,5)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	16	1 (6,3)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen; SZT: Stammzelltransplantation.

Ergebnisse der Kohorte 2

Gesamtüberleben

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 087 wurde für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Bei keiner der in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen konnten mehr als zwei Ereignisse festgestellt werden, daher wird auf eine weitere Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet.

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden nur für die Primäranalyse nach Auswertung durch das unabhängige Review Komitee durchgeführt, auf Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalysen wird verzichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-146 dargestellt.

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w						
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]
Alter (Jahre)							
< 65 Jahre	66	21 (31,8)	Not reached [8,1;-]	81,3 [68,7; 89,2]	70,0 [56,1; 80,2]	60,6 [45,7; 72,5]	60,6 [45,7; 72,5]
≥ 65 Jahre	15	10 (66,7)	7,3 [2,7;-]	60,0 [31,8; 79,7]	53,3 [26,3; 74,4]	25,4 [5,3; 52,7]	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**						
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	**N[b]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebens-zeit[c] in Monaten [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 3[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 6[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 9[c] in % [95 %-KI]**	**Rate zu Monat 12[c] in % [95 %-KI]**
Geschlecht							
Männlich	43	16 (37,2)	Not reached [7,5;-]	84,8 [69,3; 92,9]	71,1 [53,8; 82,9]	52,4 [33,5; 68,3]	52,4 [33,5; 68,3]
Weiblich	38	15 (39,5)	Not reached [2,9;-]	68,1 [49,8; 80,9]	61,9 [43,5; 75,9]	53,0 [33,5; 69,1]	Not reached [-; -]
ECOG-Leistungsstatus							
0	44	14 (31,8)	Not reached [8,2;-]	79,3 [62,9; 89,1]	67,8 [50,1; 80,4]	58,7 [39,2; 73,8]	58,7 [39,2; 73,8]
1-2	37	17 (45,9)	8,1 [5,4;-]	74,4 [56,6; 85,8]	65,2 [46,9; 78,6]	46,6 [28,2; 63,0]	46,6 [28,2; 63,0]
Region							
Europa	50	23 (46,0)	7,6 [5,1;-]	70,7 [54,8; 81,8]	55,5 [39,2; 69,0]	41,7 [25,2; 57,3]	41,7 [25,2; 57,3]
Nicht-Europa	31	8 (25,8)	Not reached [8,1;-]	86,7 [68,3; 94,8]	83,2 [64,2; 92,6]	69,5 [47,6; 83,7]	69,5 [47,6; 83,7]
Anzahl der vorherigen Therapielinien							
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	Not reached [-; -]
≥ 3	78	31 (39,7)	Not reached [7,5;-]	76,3 [64,6; 84,5]	65,6 [53,1; 75,5]	51,5 [38,0; 63,5]	51,5 [38,0; 63,5]
Hautfarbe							
Weiß	73	28 (38,4)	Not reached [7,5;-]	76,2 [64,0; 84,7]	64,8 [51,8; 75,1]	53,6 [39,5; 65,8]	53,6 [39,5; 65,8]
Nicht-Weiß	7	3 (42,9)	8,1 [2,7;-]	83,3 [27,3; 97,5]	83,3 [27,3; 97,5]	41,7 [5,6; 76,7]	Not reached [-; -]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]							
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	28 (36,4)	Not reached [7,6;-]	78,9 [67,4; 86,7]	68,0 [55,5; 77,7]	55,5 [41,7; 67,3]	55,5 [41,7; 67,3]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	3 (75,0)	2,8 [2,7;8,1]	33,3 [0,9; 77,4]	33,3 [0,9; 77,4]	Not reached [-; -]	Not reached [-; -]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Objektive Ansprechrate

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Objektive Ansprechrate in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen

wurden nur für die Primäranalyse nach Auswertung durch das unabhängige Review Komitee durchgeführt, auf Subgruppenanalysen der Sensitivitätsanalysen wird verzichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-147dargestellt.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Objektive Ansprechrate ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95% KI[c]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	44 (66,7)	[54,0; 77,8]
≥ 65 Jahre	15	8 (53,3)	[26,6; 78,7]
Geschlecht			
Männlich	43	32 (74,4)	[58,8; 86,5]
Weiblich	38	20 (52,6)	[35,8; 69,0]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	27 (61,4)	[45,5; 75,6]
1-2	37	25 (67,6)	[50,2; 82,0]
Region			
Europa	50	29 (58,0)	[43,2; 71,8]
Nicht-Europa	31	23 (74,2)	[55,4; 88,1]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	3 (100,0)	[29,2; 100,0]
≥ 3	78	49 (62,8)	[51,1; 73,5]
Hautfarbe			
Weiß	73	47 (64,4)	[52,3; 75,3]
Nicht-Weiß	7	4 (57,1)	[18,4; 90,1]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	51 (66,2)	[54,6; 76,6]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	[0,6; 80,6]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Krankheitssymptomatik

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in den jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-148 bis

Tabelle 4-156) dargestellt. Auf die Darstellung der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen verzichtet.

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Veränderung

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	24 (36,4)	Not reached [2,1;-]
≥ 65 Jahre	15	9 (60,0)	2,2 [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	18 (41,9)	Not reached [2,1;-]
Weiblich	38	15 (39,5)	Not reached [0,8;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	14 (31,8)	Not reached [2,8;-]
1-2	37	19 (51,4)	2,1 [0,8;-]
Region			
Europa	50	24 (48,0)	2,8 [1,4;-]
Nicht-Europa	31	9 (29,0)	Not reached [1,4;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	33 (42,3)	Not reached [2,1;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	30 (41,1)	Not reached [2,1;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	33 (42,9)	Not reached [2,1;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	16 (24,2)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	2 (13,3)	Not reached [-;-]
Geschlecht			
Männlich	43	12 (27,9)	Not reached [5,6;-]
Weiblich	38	6 (15,8)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	9 (20,5)	Not reached [-;-]
1-2	37	9 (24,3)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	50	13 (26,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	31	5 (16,1)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [1,4;-]
≥ 3	78	17 (21,8)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	18 (24,7)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	18 (23,4)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	22 (33,3)	Not reached [8,3;-]
≥ 65 Jahre	15	10 (66,7)	2,9 [0,8;-]
Geschlecht			
Männlich	43	17 (39,5)	Not reached [2,1;-]
Weiblich	38	15 (39,5)	8,3 [2,9;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	14 (31,8)	Not reached [2,9;-]
1-2	37	18 (48,6)	8,6 [1,4;-]
Region			
Europa	50	24 (48,0)	5,6 [2,1;-]
Nicht-Europa	31	8 (25,8)	Not reached [5,6;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [5,6;-]
≥ 3	78	31 (39,7)	8,6 [2,8;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	29 (39,7)	8,6 [4,2;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	32 (41,6)	8,6 [2,8;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	11 (16,7)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	5 (33,3)	Not reached [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	7 (16,3)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	9 (23,7)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	9 (20,5)	Not reached [-;-]
1-2	37	7 (18,9)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	50	10 (20,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	31	6 (19,4)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	16 (20,5)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Hautfarbe			
Weiß	73	15 (20,5)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	15 (19,5)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [0,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	16 (24,2)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	6 (40,0)	Not reached [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	9 (20,9)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	13 (34,2)	Not reached [2,8;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	10 (22,7)	Not reached [-;-]
1-2	37	12 (32,4)	Not reached [2,8;-]
Region			
Europa	50	18 (36,0)	Not reached [2,8;-]
Nicht-Europa	31	4 (12,9)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	22 (28,2)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	20 (27,4)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	1 (14,3)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	21 (27,3)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [0,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	14 (21,2)	12,5 [12,5;-]
≥ 65 Jahre	15	4 (26,7)	Not reached [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	8 (18,6)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	10 (26,3)	12,5 [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	7 (15,9)	Not reached [-;-]
1-2	37	11 (29,7)	12,5 [-;-]
Region			
Europa	50	14 (28,0)	12,5 [12,5;-]
Nicht-Europa	31	4 (12,9)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	18 (23,1)	12,5 [12,5;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	17 (23,3)	12,5 [12,5;-]
Nicht-Weiß	7	1 (14,3)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	18 (23,4)	12,5 [12,5;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	12 (18,2)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	6 (40,0)	Not reached [1,5;-]
Geschlecht			
Männlich	43	8 (18,6)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	10 (26,3)	Not reached [3,1;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	7 (15,9)	Not reached [-;-]
1-2	37	11 (29,7)	Not reached [3,1;-]
Region			
Europa	50	12 (24,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	31	6 (19,4)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [2,3;-]
≥ 3	78	17 (21,8)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	15 (20,5)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	3 (42,9)	1,5 [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	18 (23,4)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	21 (31,8)	9,0 [8,3;-]
≥ 65 Jahre	15	5 (33,3)	Not reached [2,3;-]
Geschlecht			
Männlich	43	15 (34,9)	Not reached [5,4;-]
Weiblich	38	11 (28,9)	9,0 [8,3;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	14 (31,8)	Not reached [2,9;-]
1-2	37	12 (32,4)	9,0 [6,5;-]
Region			
Europa	50	15 (30,0)	9,0 [6,5;-]
Nicht-Europa	31	11 (35,5)	8,3 [2,1;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [2,3;-]
≥ 3	78	25 (32,1)	9,0 [8,3;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Hautfarbe			
Weiß	73	24 (32,9)	9,0 [8,3;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	1,4 [0,7;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	25 (32,5)	9,0 [8,3;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [1,4;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	18 (27,3)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	3 (20,0)	Not reached [2,9;-]
Geschlecht			
Männlich	43	15 (34,9)	Not reached [4,6;-]
Weiblich	38	6 (15,8)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	11 (25,0)	Not reached [5,5;-]
1-2	37	10 (27,0)	Not reached [5,6;-]
Region			
Europa	50	15 (30,0)	Not reached [5,6;-]
Nicht-Europa	31	6 (19,4)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	3 (100,0)	0,8 [0,7;4,6]
≥ 3	78	18 (23,1)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	20 (27,4)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	0 (0,0)	Not reached [-;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	21 (27,3)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte in den jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-157 bis Tabelle 4-163 dargestellt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	18 (27,3)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	9 (60,0)	4,1 [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	15 (34,9)	Not reached [4,1;-]
Weiblich	38	12 (31,6)	Not reached [2,8;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	12 (27,3)	Not reached [5,5;-]
1-2	37	15 (40,5)	Not reached [2,8;-]
Region			
Europa	50	20 (40,0)	7,4 [2,8;-]
Nicht-Europa	31	7 (22,6)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [0,7;-]
≥ 3	78	26 (33,3)	Not reached [5,5;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	25 (34,2)	Not reached [5,5;-]
Nicht-Weiß	7	1 (14,3)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	26 (33,8)	Not reached [5,5;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [0,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	13 (19,7)	Not reached [9,2;-]
≥ 65 Jahre	15	7 (46,7)	Not reached [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	11 (25,6)	Not reached [9,2;-]
Weiblich	38	9 (23,7)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	9 (20,5)	Not reached [-;-]
1-2	37	11 (29,7)	Not reached [9,2;-]
Region			
Europa	50	15 (30,0)	Not reached [9,2;-]
Nicht-Europa	31	5 (16,1)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [0,8;-]
≥ 3	78	19 (24,4)	Not reached [9,2;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	18 (24,7)	Not reached [9,2;-]
Nicht-Weiß	7	1 (14,3)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	20 (26,0)	Not reached [9,2;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	20 (30,3)	Not reached [6,7;-]
≥ 65 Jahre	15	8 (53,3)	6,1 [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	12 (27,9)	Not reached [6,7;-]
Weiblich	38	16 (42,1)	6,1 [0,8;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	10 (22,7)	Not reached [6,7;-]
1-2	37	18 (48,6)	5,7 [0,8;-]
Region			
Europa	50	18 (36,0)	Not reached [4,2;-]
Nicht-Europa	31	10 (32,3)	Not reached [0,8;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	2 (66,7)	0,8 [0,7;-]
≥ 3	78	26 (33,3)	Not reached [6,1;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	25 (34,2)	Not reached [6,1;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	28 (36,4)	Not reached [5,7;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	12 (18,2)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	5 (33,3)	Not reached [1,4;-]
Geschlecht			
Männlich	43	9 (20,9)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	8 (21,1)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	6 (13,6)	Not reached [-;-]
1-2	37	11 (29,7)	Not reached [6,9;-]
Region			
Europa	50	13 (26,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	31	4 (12,9)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	17 (21,8)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
Hautfarbe			
Weiß	73	15 (20,5)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	17 (22,1)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	23 (34,8)	Not reached [3,7;-]
≥ 65 Jahre	15	9 (60,0)	2,9 [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	16 (37,2)	Not reached [2,8;-]
Weiblich	38	16 (42,1)	3,7 [2,1;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	17 (38,6)	8,3 [2,8;-]
1-2	37	15 (40,5)	Not reached [2,1;-]
Region			
Europa	50	23 (46,0)	8,3 [2,1;-]
Nicht-Europa	31	9 (29,0)	Not reached [2,9;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	2 (66,7)	3,0 [0,8;-]
≥ 3	78	30 (38,5)	Not reached [2,9;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	29 (39,7)	Not reached [2,9;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	31 (40,3)	Not reached [2,9;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [1,4;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	22 (33,3)	Not reached [5,6;-]
≥ 65 Jahre	15	9 (60,0)	2,8 [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	16 (37,2)	Not reached [2,1;-]
Weiblich	38	15 (39,5)	Not reached [2,1;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	13 (29,5)	Not reached [2,8;-]
1-2	37	18 (48,6)	5,7 [1,4;-]
Region			
Europa	50	21 (42,0)	6,5 [2,2;-]
Nicht-Europa	31	10 (32,3)	Not reached [1,4;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [0,7;-]
≥ 3	78	30 (38,5)	Not reached [2,8;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	28 (38,4)	Not reached [5,6;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	30 (39,0)	Not reached [2,8;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [0,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des EQ-5D VAS (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	21 (31,8)	Not reached [8,3;-]
≥ 65 Jahre	15	6 (40,0)	7,4 [0,7;-]
Geschlecht			
Männlich	43	13 (30,2)	Not reached [7,4;-]
Weiblich	38	14 (36,8)	Not reached [2,1;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	14 (31,8)	Not reached [3,0;-]
1-2	37	13 (35,1)	Not reached [5,7;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Region			
Europa	50	18 (36,0)	Not reached [7,4;-]
Nicht-Europa	31	9 (29,0)	Not reached [5,7;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	27 (34,6)	Not reached [7,4;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	24 (32,9)	Not reached [7,4;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,5;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	26 (33,8)	Not reached [7,4;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	1 (25,0)	Not reached [0,7;-]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 087 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-7 definierten Subgruppen für den zweiten Datenschnitt vom 25. September 2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen werden für die Gesamtraten der Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen berichtet. Es werden keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Hospitalisierungen berichtet, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf einzelne unerwünschte Ereignisse übertragbar sind. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-164 bis Tabelle 4-167 dargestellt.

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	64 (97,0)	3,1 [0,6;4,9]
≥ 65 Jahre	15	15 (100,0)	0,3 [0,1;3,1]
Geschlecht			
Männlich	43	43 (100,0)	2,0 [0,1;4,4]
Weiblich	38	36 (94,7)	3,1 [0,4;4,6]

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	43 (97,7)	3,1 [0,1;6,1]
1-2	37	36 (97,3)	1,1 [0,3;3,3]
Region			
Europa	50	49 (98,0)	3,2 [0,4;5,9]
Nicht-Europa	31	30 (96,8)	1,1 [0,1;3,1]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	3 (100,0)	3,1 [0,1;12,3]
≥ 3	78	76 (97,4)	2,0 [0,4;3,6]
Hautfarbe			
Weiß	73	71 (97,3)	3,1 [0,4;4,4]
Nicht-Weiß	7	7 (100,0)	1,1 [0,1;2,0]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	75 (97,4)	2,1 [0,4;3,6]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	4 (100,0)	1,1 [0,3;3,9]

a: Datenschnitt: 25. September 2016

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	6 (9,1)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	7 (46,7)	38,4 [15,1;-]
Geschlecht			
Männlich	43	6 (14,0)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	7 (18,4)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	5 (11,4)	Not reached [-;-]
1-2	37	8 (21,6)	Not reached [41,7;-]
Region			
Europa	50	10 (20,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	31	3 (9,7)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [28,1;-]
≥ 3	78	12 (15,4)	Not reached [-;-]

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Hautfarbe			
Weiß	73	11 (15,1)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	2 (28,6)	Not reached [0,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	11 (14,3)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	2 (50,0)	Not reached [2,7;-]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.			

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	**Pembrolizumab 200 mg q3w**		
	N[b]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]**
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	14 (21,2)	Not reached [48,1;-]
≥ 65 Jahre	15	7 (46,7)	Not reached [6,4;-]
Geschlecht			
Männlich	43	10 (23,3)	Not reached [48,1;-]
Weiblich	38	11 (28,9)	Not reached [42,0;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	10 (22,7)	Not reached [42,0;-]
1-2	37	11 (29,7)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	50	15 (30,0)	Not reached [42,0;-]
Nicht-Europa	31	6 (19,4)	Not reached [48,1;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	1 (33,3)	Not reached [28,1;-]
≥ 3	78	20 (25,6)	Not reached [48,1;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	18 (24,7)	Not reached [48,1;-]
Nicht-Weiß	7	3 (42,9)	Not reached [0,3;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	19 (24,7)	Not reached [48,1;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	2 (50,0)	Not reached [2,7;-]
a: Datenschnitt: 25. September 2016 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein			

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren.			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.			

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (KEYNOTE 087 – Kohorte 2) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 087[a]	Pembrolizumab 200 mg q3w		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[c] in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	66	2 (3,0)	Not reached [-;-]
≥ 65 Jahre	15	2 (13,3)	Not reached [-;-]
Geschlecht			
Männlich	43	2 (4,7)	Not reached [-;-]
Weiblich	38	2 (5,3)	Not reached [-;-]
ECOG-Leistungsstatus			
0	44	2 (4,5)	Not reached [-;-]
1-2	37	2 (5,4)	Not reached [-;-]
Region			
Europa	50	2 (4,0)	Not reached [-;-]
Nicht-Europa	31	2 (6,5)	Not reached [-;-]
Anzahl der vorherigen Therapielinien			
< 3	3	0 (0,0)	Not reached [-;-]
≥ 3	78	4 (5,1)	Not reached [-;-]
Hautfarbe			
Weiß	73	3 (4,1)	Not reached [-;-]
Nicht-Weiß	7	1 (14,3)	Not reached [0,1;-]
Refraktär vs. Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien[d]			
Refraktär auf irgendeine vorherige Therapie	77	4 (5,2)	Not reached [-;-]
Rezidivierend nach ≥ 3 vorherigen Therapielinien	4	0 (0,0)	Not reached [-;-]
a: Datenschnitt: 25. September 2016			
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
d: "Refraktär" umfasst alle Patienten, die refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren (einige dieser Patienten hatten auch ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien). Rezidivierend nach ≥ 3 Therapielinien umfasst alle Patienten, die ein Rezidiv nach ≥ 3 Therapielinien hatten ohne dass Sie refraktär nach irgendeiner vorherigen Therapie waren			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; q3w: alle drei Wochen.			

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

Objektive Ansprechrate

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der Studie Checkmate 205 können für den Endpunkt Objektive Ansprechrate nur Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ECOG-

Leistungsstatus, Region und Hautfarbe durchgeführt werden. Anstelle der Subgruppe „Zeit nach SZT bis Rückfall“ wurde die in der Studie Checkmate 205 verwendete Operationalisierung „Zeit seit letzter SZT bis zur ersten Folgetherapie“ (< 6 Monate vs. 6 - < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate) dargestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-168 dargestellt.

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Objektive Ansprechrate ausgewertet durch unabhängiges Review Komitee (Checkmate 2015 – Kohorte B) – weitere Untersuchungen

Untergruppe	Checkmate 205: Nivolumab 3 mg/kg KG[a]		
	N[b]	Patienten mit Ereignis n (%)	95% KI[c]
Alter (Jahre)			
< 65 Jahre	77	51 (66,2)	[54,6; 76,6]
≥ 65 Jahre	3	2 (66,7)	[9,4; 99,2]
Geschlecht			
Männlich	51	33 (64,7)	[50,1; 77,6]
Weiblich	29	20 (69)	[49,2; 84,7]
ECOG-Leistungsstatus			
0	42	26 (61,9)	[45,6; 76,4]
1-2	38	27 (71,1)	[54,1; 84,6]
Region			
Europa	33	20 (60,6)	[42,1; 77,1]
Nicht-Europa	47	33 (70,2)	[55,1; 82,7]
Hautfarbe			
Weiß	71	47 (66,2)	[54,0; 77,0]
Nicht-Weiß	9	6 (66,7)	[29,9; 92,5]
Zeit seit letzter SZT bis zur ersten Folgetherapie			
<6 Monate	22	15 (68,2)	[45,1; 86,1]
6-<12 Monate	16	10 (62,5)	[35,4; 84,8]
≥ 12 Monate	42	28 (66,7)	[50,5; 80,4]

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
c: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; SZT: Stammzelltransplantation.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Insgesamt wurden zwei nicht randomisierte Studien für das in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchende Anwendungsgebiet identifiziert (KEYNOTE 087, Checkmate 205).

Die Studie KEYNOTE 087 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie mit zwei bewertungsrelevanten Kohorten (Kohorte 1 und Kohorte 2). Beide Kohorten untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-169 entnommen werden.

Die Studie Checkmate 205 ist eine offene, multizentrische, Phase-II-Zulassungsstudie mit einer bewertungsrelevanten Kohorte (Kohorte B). Die Kohorte untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowohl bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen als auch bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen. Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtstudienergebnisse dargestellt, da eine getrennte Auswertung nach diesen beiden Patientenpopulationen nicht publiziert vorliegt. Auf die Durchführung eines historischen Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 087 und der Studie Checkmate 205 wird verzichtet, da die Behandlungsdauer der Studie Checkmate 205 nicht bekannt ist. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-170 entnommen werden.

Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG (4) dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Die Grundgesamtheit der für diese Fragestellung relevanten Studienpopulation betrug 13.033 HL Patienten. Insgesamt konnten 58 bewertungsrelevante Patienten identifiziert werden. Es wurden 50 Patienten mit einer auto-SZT (Kohorte 1a) und 8 Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie (Kohorte 2a) in der Vortherapie identifiziert. Beide Kohorten wurden retrospektiv gebildet und sind den Kohorten 1 und 2 der Studie KEYNOTE 087 ähnlich. Auf die Darstellung eines historischen Vergleichs zwischen der Studie KEYNOTE 087 und den GHSG Daten wird verzichtet, da die relevanten Patienten des Registers nicht mit BV gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab vorbehandelt waren. Das liegt vor allem daran, dass BV erst seit 2012 in Europa zugelassen ist. Obwohl BV nicht Teil der Vortherapien war, ist anzunehmen, dass die große Anzahl an sehr intensiven Vorbehandlungen zu einer ähnlichen Palliativsituation wie in der Studie KEYNOTE 087 führte, so dass die Registerdaten den deutschen Versorgungskontext optimal abbilden. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-171 entnommen werden.

Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 087

Tabelle 4-169: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 087 (Kohorte 1 + Kohorte 2)

	Studie: KEYNOTE 087[a]					
	Kohorte 1[b]			Kohorte 2[c]		
Endpunkt	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Mortalität						
Gesamtüberleben	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	98,6 [90,2; 99,8]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]
		Monat 12	98,6 [90,2; 99,8]		Monat 12	97,0 [88,4; 99,2]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[f]	69	19 (27,5)	13,7 [11,2; 13,7]	81	31 (38,3)	Not reached [7,6;-]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	77,0 [64,2; 85,7]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	66,7 [54,4; 76,3]
		Monat 12	58,2 [32,2; 77,2]		Monat 12	52,9 [39,5; 64,6]
Bestes Ansprechen[f]	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	69	51 (73,9)	[61,9; 83,7]	81	52 (64,2)	[52,8; 74,6]
Komplette Remission (CR)	69	15 (21,7)	[12,7; 33,3]	81	20 (24,7)	[15,8; 35,5]
Partielle Remission (PR)	69	36 (52,2)	[39,8; 64,4]	81	32 (39,5)	[28,8; 51,0]
Stabile Erkrankung	69	11 (15,9)	[8,2; 26,7]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]
Progression	69	5 (7,2)	[2,4; 16,1]	81	17 (21,0)	[12,7; 31,5]
Nicht auswertbar	69	2 (2,9)	[0,4; 10,1]	81	2 (2,5)	[0,3; 8,6]
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Erschöpfung	48	42,6 (28,8)	-17,6 (3,6)	54	37,0 (27,1)	-14,8 (3,9)
Übelkeit und Erbrechen	48	11,8 (19,4)	-6,6 (3,1)	54	5,9 (12,6)	-3,1 (2,0)
Schmerzen	48	27,1 (32,0)	-14,2 (3,9)	54	23,5 (27,0)	-13,0 (3,7)
Dyspnoe	48	28,5 (26,6)	-13,2 (4,4)	54	22,2 (25,1)	-11,7 (3,2)
Schlaflosigkeit	48	29,9 (27,7)	-11,1 (4,0)	54	30,9 (28,9)	-14,8 (3,6)
Appetitverlust	48	22,2 (27,8)	-13,9 (3,8)	54	9,9 (20,1)	-5,6 (2,8)
Verstopfung	48	15,3 (26,6)	-8,3 (3,5)	54	18,5 (28,0)	-11,1 (3,1)
Diarrhö	48	7,6 (15,7)	0,0 (3,3)	54	8,0 (18,2)	-3,7 (2,7)
Finanzielle Schwierigkeiten	48	33,3 (37,0)	-9,0 (4,4)	54	28,4 (33,3)	-8,6 (3,8)
B-Symptomatik	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Rückgang der B-Symptomatik[j]	69	22	21 (95,5)	81	26	25 (96,2)

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087[a]					
	Kohorte 1[b]			Kohorte 2[c]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	48	62,7 (23,1)	11,8 (3,8)	54	63,4 (20,7)	13,9 (2,8)
Körperliche Funktion	48	79,0 (19,9)	8,8 (2,4)	54	77,2 (21,5)	9,9 (2,8)
Rollenfunktion	48	69,4 (29,8)	15,3 (3,7)	54	69,8 (28,6)	14,5 (3,7)
Emotionale Funktion	48	66,5 (29,1)	15,6 (3,8)	54	76,7 (19,0)	9,3 (2,5)
Kognitive Funktion	48	81,6 (17,6)	2,4 (2,3)	54	86,7 (19,5)	5,6 (2,5)
Soziale Funktion	48	75,7 (27,1)	9,4 (3,7)	54	75,3 (26,6)	11,4 (3,7)
EuroQol-5D Woche 24	**N[h]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Visuelle Analogskala	50	68,8 (17,6)	9,6 (2,3)	57	71,2 (18,4)	10,1 (2,6)
Unerwünschte Ereignisse						
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	69	68 (98,6)	0,3 [0,1; 1,3]	81	79 (97,5)	2,0 [0,4; 3,3]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	69	9 (13,0)	Not reached [-;-]	81	13 (16,0)	Not reached [-;-]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]	81	21 (25,9)	Not reached [48,1;-]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[k]	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]	81	11 (13,6)	Not reached [-;-]
Herzerkrankungen[k]	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[k]	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Endokrine Erkrankungen[k]	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]	81	13 (16,0)	Not reached [48,1;-]
Augenerkrankungen[k]	69	6 (8,7)	Not reached [-;-]	81	8 (9,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[k]	69	41 (59,4)	21,1 [6,6; 39,1]	81	31 (38,3)	Not reached [38,9;-]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[k]	69	38 (55,1)	20,1 [9,6; -]	81	41 (50,6)	33,1 [15,0;-]
Leber- und Gallenerkrankungen[k]	69	0 (0,0)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Immunsystems[k]	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[k]	69	44 (63,8)	13,4 [9,1; 32,3]	81	41 (50,6)	35,6 [20,1;-]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[k]	69	8 (11,6)	Not reached [-;-]	81	7 (8,6)	Not reached [-;-]
Untersuchungen[k]	69	16 (23,2)	Not reached [-;-]	81	22 (27,2)	Not reached [44,0;-]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[k]	69	12 (17,4)	Not reached [-;-]	81	14 (17,3)	Not reached [-;-]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[k]	69	33 (47,8)	38,4 [21,1; -]	81	23 (28,4)	Not reached [-;-]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[k]	69	3 (4,3)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [-;-]
Erkrankungen des Nervensystems[k]	69	23 (33,3)	Not reached [42,1; -]	81	17 (21,0)	Not reached [-;-]

Endpunkt	Studie: KEYNOTE 087[a]					
	Kohorte 1[b]			Kohorte 2[c]		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]
Psychiatrische Erkrankungen[k]	69	10 (14,5)	Not reached [-;-]	81	9 (11,1)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[k]	69	5 (7,2)	Not reached [-;-]	81	5 (6,2)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[k]	69	4 (5,8)	Not reached [-;-]	81	4 (4,9)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[k]	69	26 (37,7)	Not reached [32,4; -]	81	29 (35,8)	Not reached [-;-]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[k]	69	28 (40,6)	Not reached [32,0; -]	81	29 (35,8)	57,1 [43,3;-]
Gefäßerkrankungen[k]	69	7 (10,1)	Not reached [-;-]	81	6 (7,4)	Not reached [-;-]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt[l]	69	18 (26,1)	Not reached [-;-]	81	22 (27,2)	Not reached [48,1;-]
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse[l]	69	1 (1,4)	Not reached [-;-]	81	2 (2,5)	Not reached [-;-]
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[l]	69	2 (2,9)	Not reached [-;-]	81	3 (3,7)	Not reached [48,1;-]
Hospitalisierung	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]	N[d]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]
Hospitalisierung[m]	69	9 (13,0)	[6,1; 23,3]	81	10 (12,3)	[6,1; 21,5]

a: Datenschnitt: 25. September 2016
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließende Behandlung mit BV.
c: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließernder Behandlung mit BV eintrat.
d: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee gemäß IWG-Kriterien
g: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
h: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
i: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
j: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
k: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
l: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
m: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PR: Partial Remission; PT: Preferred Term; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte 1

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 69 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erhielten. Von diesen ist bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung ein Patient verstorben (1,4 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 6 sowie zu Monat 12 beträgt jeweils 98,6 % (95 %-KI: [90,2; 99,8]).

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 13,7 Monate. Bei 19 Patienten (27,5 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,0 % (95 %-KI: [64,2; 85,7]) zu Monat 6 und bei 58,2 % (95 %-KI: [32,2; 77,2]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 51 (73,9 %) der 69 Patienten. Davon erreichten 15 Patienten (21,7 %) eine komplette Remission und 36 Patienten (52,2 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,7 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 8,7 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 34 Patienten (66,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 13 Patienten (25,5 %). Bei 11 Patienten (15,9 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 5 Patienten (7,2 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,9 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung sowie Finanzielle Schwierigkeiten ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 22 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 21 Patienten (95,5 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 68 (98,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 9 Patienten (13,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 18 Patienten (26,1 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 5 Patienten (7,2 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (44 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (41 Patienten [59,4 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (38 Patienten [55,1 %]).

Für 18 (26,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 1 Patient (1,4 %) berichtete ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 2 Patienten (2,9 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

In Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 traten bei 9 Patienten (13,0 %) Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Kohorte 2

Gesamtüberleben

Die Kohorte 2 der Studie KEYNOTE 087 umfasst 81 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV keine auto-SZT erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung zwei Patienten verstorben (2,5 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Die Überlebensrate beträgt 100 % (95 %-KI: [100,0; 100,0]) zu Monat 6 und 97,0 % (95 %-KI: [88,4; 99,2]) zu Monat 12.

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurde nicht erreicht. Bei 31 Patienten (38,3 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 66,7 % (95 %-KI: [54,4; 76,3]) zu Monat 6 und bei 52,9 % (95 %-KI: [39,5; 64,6]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 52 (64,2 %) der 81 Patienten. Davon erreichten 20 Patienten (24,7 %) eine komplette Remission und 32 Patienten (39,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,8 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens $\geq$ 3 Monate lag bei 31 Patienten (59,6 %) und für $\geq$ 6 Monate bei 9 Patienten (17,3 %). Bei 10 Patienten (12,3 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 17 Patienten (21,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (2,5 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 26 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 25 Patienten (96,2 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 0,7 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 79 (97,5 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 13 Patienten (16,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 21 Patienten (25,9 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 4 Patienten (4,9 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (41 Patienten [50,6 %]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41 Patienten [50,6 %]).

Für 22 (27,2 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 Patienten (2,5 %) berichteten ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 3 Patienten (3,7 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

In Kohorte 1 der Studie KEYNOTE 087 traten bei 10 Patienten (12,3 %) Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Studie Checkmate 205

Tabelle 4-170: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie Checkmate 205 (Kohorte B)

	Studie: Checkmate 205[a]		
	Kohorte B[b]		
Endpunkt	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**
Mortalität			
Gesamtüberleben	80	3 (3,8)	Not reached [-;-]
	Rate[d] in % [95 %-KI]	Monat 6	98,7 [91,0; 99,8]
		Monat 12	n.a. [n.a.; n.a.]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[e]	80	24 (30,0)	10,0 [8,4; -]
	Rate[d] in % [95 %-KI]	Monat 6	76,9 [64,9; 85,3]
		Monat 12	n.a. [n.a.; n.a.]
Bestes Ansprechen[e]	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[f]**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	80	53 (66,3)	[54,8; 76,4]
Komplette Remission (CR)	80	7 (8,8)	[3,6; 17,2]
Partielle Remission (PR)	80	46 (57,5)	[45,9; 68,5]
Stabile Erkrankung	80	18 (22,5)	[13,9; 33,2]
Progression	80	6 (7,5)	[2,8; 15,6]
Nicht auswertbar	80	3 (3,8)	[0,8; 10,6]
Morbidität			
EORTC QLQ-C30 Woche 25 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	**N[g]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Erschöpfung	51	27,0 (28,9)	-9,8 (3,3)
Übelkeit und Erbrechen	51	4,4 (14,3)	-1,7 (2,2)
Schmerzen	51	18,4 (21,5)	-7,8 (3,6)
Dyspnoe	51	23,1 (30,0)	-6,8 (3,4)
Schlaflosigkeit	51	29,8 (32,2)	-4,9 (3,9)
Appetitverlust	51	21,8 (30,3)	-7,5 (3,6)
Verstopfung	51	11,6 (22,9)	-2,7 (4,0)
Diarrhö	51	10,7 (25,2)	-2,0 (3,1)
Finanzielle Schwierigkeiten	51	35,6 (36,1)	-5,4 (5,1)
B-Symptomatik	**N[c]**	**N[h]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Rückgang der B-Symptomatik[i]	80	18	16 (88,9)

Endpunkt	Studie: Checkmate 205[a] Kohorte B[b]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 Woche 25 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	**N[g]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	51	65,2 (25,2)	9,4 (3,0)
Körperliche Funktion	51	77,6 (24,9)	7,1 (2,8)
Rollenfunktion	51	69,8 (33,1)	7,1 (3,1)
Emotionale Funktion	51	78,1 (21,6)	5,7 (2,9)
Kognitive Funktion	51	87,1 (17,9)	-1,0 (2,8)
Soziale Funktion	51	72,7 (28,6)	4,8 (3,8)
EuroQol-5D Woche 33	**N[g]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Visuelle Analogskala	44	62,0 (30,0)	18,0 (n.a.)
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	**N[c]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	80	79 (98,8)	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	80	20 (25,0)	n.a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	80	33 (41,3)	n.a.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[j,k]	80	17 (21,3)	n.a.
Herzerkrankungen[j,k]	80	8 (10,0)	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[j,k]	80	5 (6,3)	n.a.
Endokrine Erkrankungen[j,k]	80	14 (17,5)	n.a.
Augenerkrankungen[j,k]	80	13 (16,3)	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[j,k]	80	51 (63,8)	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[j,k]	80	54 (67,5)	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen[j,k]	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems[j,k]	80	3 (3,8)	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[j,k]	80	61 (76,3)	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[j,k]	80	18 (22,5)	n.a.
Untersuchungen[j,k]	80	39 (48,8)	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[j,k]	80	22 (27,5)	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[j,k]	80	35 (43,8)	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[j]	80	8 (10,0)	n.a.

Endpunkt	Studie: Checkmate 205[a]		
	Kohorte B[b]		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[d] in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Nervensystems[j,k]	80	31 (38,8)	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen[j,k]	80	12 (15,0)	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[j,k]	80	3 (3,8)	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[j,k]	80	5 (6,3)	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[j,k]	80	44 (55,0)	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[j,k]	80	40 (50,0)	n.a.
Gefäßerkrankungen[j,k]	80	14 (17,5)	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	n.a.	n.a.	n.a.
Hospitalisierung	N[c]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[e]
Hospitalisierung[l]	n.a.	n.a.	n.a.

a: Datenschnitt: 20. August 2015
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Behandlung mit BV.
c: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
e: Auswertung durch ein unabhängiges Review Komitee gemäß IWG-Kriterien
f: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
g: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
h: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
i: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
j: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
k: DBL für die unerwünschten Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse: 09. Februar 2016
k: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
l: Hospitalisierungen, die am oder nach dem Tag der ersten Studienmedikation erfolgten, sind enthalten. Nach Beendigung der Behandlung wird jeder Patient für 90 Tage für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse nachbeobachtet. Hospitalisierungen die im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis mit den PTs "Progression einer Neubildung", "Progression eines malignen Neoplasmas" und "Progression einer Erkrankung" stehen, sind ausgeschlossen.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DBL: Database Lock; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; n.a.: not available; PR: Partial Remission; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte B

Gesamtüberleben

Die Kohorte B der Studie Checkmate 205 umfasst 80 Patienten, die vor dem Versagen einer Therapie mit BV eine auto-SZT erzielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung drei Patienten verstorben (3,8 %). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht

erreicht. Die Überlebensrate beträgt 98,7 % (95 %-KI: [91,0; 99,8]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor.

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,0 Monate. Bei 24 Patienten (30,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 76,9 % (95 %-KI: [64,9; 85,3]) zu Monat 6. Daten zu Monat 12 liegen nicht vor.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der IWG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 53 (66,3 %) der 80 Patienten. Davon erreichten 7 Patienten (8,8 %) eine komplette Remission und 46 Patienten (57,5 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,1 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens beträgt 7,8 Monate. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 38 Patienten (71,7 %) und für ≥ 6 Monate bei 14 Patienten (26,4 %). Bei 18 Patienten (22,5 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 6 Patienten (7,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 3 Patienten (3,8 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Für alle EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ist zu Woche 25 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Eine zu Studienbeginn bei 18 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 16 Patienten (88,9 %) nicht mehr nachweisbar. Die mediane Zeit bis zur Auflösung der B-Symptomatik beträgt 1,9 Monate.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Globaler Gesundheitsstatus/LQ, Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 33 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse

Für 79 (98,8 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 20 Patienten (25,0 %) berichteten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 33 Patienten (41,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 3 Patienten (3,8 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (61 Patienten [76,3 %]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (54 Patienten [67,5 %]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (51 Patienten [63,8 %]), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (44 Patienten [55,0 %]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (40 Patienten [50,0 %]).

Für die Studie Checkmate 205 werden keine Ergebnisse für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sowie für die Hospitalisierungen berichtet, da für diese Endpunkte keine Ergebnisse verfügbar sind.

Ergebnisse des GHSG Registers

Tabelle 4-171: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten des GHSG Registers (Kohorte 1a + Kohorte 2b)

	Studie: GHSG Register[a]					
	Kohorte 1a[b]			**Kohorte 2a[c]**		
Endpunkt	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Mortalität						
Gesamtüberleben	50	31 (62,0)	33,2 [20,9; 61,9]	8	7 (87,5)	27,1 [1,8; 68,1]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	91,8 [84,2; 99,5]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	62,5 [29,0; 96,0]
		Monat 12	69,4 [56,5; 82,3]		Monat 12	62,5 [29,0; 96,0]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung[f]	50	43 (86,0)	10,8 [8,6; 15,5]	8	8 (100,0)	7,7 [1,4; 20,6]
	Rate[e] in % [95 %-KI]	Monat 6	77,6 [65,9; 89,2]	**Rate[e] in % [95 %-KI]**	Monat 6	50,0 [15,4; 84,6]
		Monat 12	44,9 [31,0; 58,8]		Monat 12	50,0 [15,4; 84,6]
Bestes Ansprechen[f]	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**	**N[d]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**95 %-KI[g]**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	50	15 (30,0)	[17,9; 44,6]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Komplette Remission (CR)	50	11 (22,0)	[11,5; 36,0]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Partielle Remission (PR)	50	4 (8,0)	[2,2; 19,2]	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Stabile Erkrankung	50	1 (2,0)	[0,1; 10,6]	8	0 (0,0)	[0,0; 36,9]
Progression	50	16 (32,0)	[19,5; 46,7]	8	3 (37,5)	[8,5; 75,5]
Nicht auswertbar	50	18 (36,0)	[22,9; 50,8]	8	2 (25,0)	[3,2; 65,1]
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je niedriger, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studienbeginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Erschöpfung	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Übelkeit und Erbrechen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schmerzen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Dyspnoe	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schlaflosigkeit	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Appetitverlust	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Verstopfung	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Diarrhö	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Finanzielle Schwierigkeiten	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
B-Symptomatik	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[d]**	**N[i]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Rückgang der B-Symptomatik[j]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Endpunkt	Studie: GHSG Register[a]					
	Kohorte 1a[b]			Kohorte 2a[c]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Woche 24 Skala: 0-100 [je höher, desto besser]	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Körperliche Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Rollenfunktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Emotionale Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kognitive Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Soziale Funktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
EuroQol-5D Woche 24	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**	**N[h]**	**Mittelwert zu Studien-beginn (SD)**	**Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)**
Visuelle Analogskala	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Unerwünschte Ereignisse						
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	**N[k]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**	**N[k]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	12	11 (91,7)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	12	n.a.	n.a.	3	n.a.	n.a.
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	12	11 (91,7)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	12	n.a.	n.a.	3	n.a.	n.a.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[l]	12	9 (75,0)	n.a.	3	2 (66,7)	n.a.
Herzerkrankungen[l]	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Endokrine Erkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Augenerkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts[l]	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen[l]	12	1 (8,3)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Immunsystems[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[l]	12	2 (16,7)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Untersuchungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen des Nervensystems[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.

Endpunkt	Studie: GHSG Register[a]					
	Kohorte 1a[b]			Kohorte 2a[c]		
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N[d,k]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]	N[d,l]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit[e] in Monaten [95 %-KI]
Psychiatrische Erkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Gefäßerkrankungen[l]	12	0 (0,0)	n.a.	3	0 (0,0)	n.a.
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt[m]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse[m]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)[m]	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Hospitalisierung	N[n]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]	N[n]	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI[g]
Hospitalisierung[o]	3	3 (100,0)	n.a.	0	0 (0,0)	n.a.

a: Datum des Datenschnitts: nicht verfügbar, da die Daten aus einer Reihe von verschiedenen Studien stammen
b: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv oder Therapieversagen nach mindestens drei vorherigen Therapielinien einschließlich BV.
c: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv oder Therapieversagen nach mindestens drei vorherigen Therapielinien einschließlich BV eintrat.
d: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated
e: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
f: Auswertung durch lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt auf der Grundlage der Ergebnisse der Re-Staging CT-Aufnahmen gemäß GHSG-Kriterien
g: Exaktes Konfidenzintervall nach der Methode von Clopper und Pearson
h: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten für die Änderung zur Baseline Analyse.
i: Anzahl der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen zu Studienbeginn.
j: Die Zeit, bis zum vollständigen Rückgang der B-Symptomatik, ist definiert als Differenz zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem frühesten Datum, an dem keine B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) mehr vorlagen, unabhängig von dem zukünftigen Ansprechen.
k: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. Für nur eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten wurden unerwünschte Ereignisse gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von unerwünschten Ereignissen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über unerwünschte Ereignisse müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).
l: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse
m: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)
n: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated. Für nur eine begrenzte Anzahl von behandelten Patienten wurden Hospitalisierungen gesammelt und in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet. Fehlende Informationen und das Fehlen von Hospitalisierungen sind Störfaktoren und die Ergebnisse über Hospitalisierungen müssen als verzerrt betrachtet werden (Reporting Bias).
o: Es sind alle Hospitalisierungen enthalten, die in medizinischen Berichten und anderen schriftlichen Dokumenten gemeldet wurden und die nach dem Datum der 3. Progression von HL aufgetreten sind.
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; GHSG: German Hodgkin Study Group; HL: Hodgkin-Lymphom; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; n.a.: not available; PR: Partial Remission; SD: Stadard Deviation; SE: Standard Error.

Ergebnisse der Kohorte 1a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 1a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 50 Patienten, die eine auto-SZT in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 31 Patienten verstorben (62,0 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 33,2 Monate. Die Überlebensrate beträgt 91,8 % (95 %-KI: [84,2; 99,5]) zu Monat 6 und 69,4 % (95 %-KI: [56,5; 82,3]) zu Monat 12.

Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 10,8 Monate. Bei 43 Patienten (86,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 77,6 % (95 %-KI: [65,9; 89,2]) zu Monat 6 und bei 44,9 % (95 %-KI: [31,0; 58,8]) zu Monat 12.

Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 15 Patienten (30,0 %). Davon erreichten 11 Patienten (22,0 %) eine komplette Remission und 4 Patienten (8,0 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei einem Patienten (2,0 %) lag eine stabile Erkrankung vor während bei 16 Patienten (32,0 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 18 Patienten (36,0 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QL-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Für 11 (91,7 %) der Patienten mit einer auto-SZT in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 11 Patienten (91,7 %) berichteten ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (9 Patienten [75,0 %]). Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben. In Kohorte 1a des GHSG Registers wurde für 3 Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für

Unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Bei allen 3 Patienten (100,0 %) traten Hospitalisierungen auf.

Ergebnisse der Kohorte 2a

Gesamtüberleben

Die Kohorte 2a der Studiendatenbank der GHSG umfasst 8 Patienten, die eine Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie erhielten. Von diesen sind bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung 7 Patienten verstorben (87,5 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 27,1 Monate. Die Überlebensrate beträgt jeweils 62,5 % (95 %-KI: [29,0; 96,0]) zu Monat 6 sowie zu Monat 12.

Das vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 7,7 Monate. Bei 8 Patienten (100,0 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt jeweils bei 50,0 % (95 %-KI: [15,4; 84,6]) zu Monat 6 sowie zu Monat 12.

Die vom lokalen Prüfarzt oder GHSG-Studienarzt anhand der GHSG-Kriterien beurteilte objektive Ansprechrate erreichten 3 Patienten (37,5 %). Bei allen drei Patienten handelte es sich um eine komplette Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens sowie die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 bzw. ≥ 6 Monate wurden nicht erhoben. Bei keinem Patienten lag eine stabile Erkrankung vor während bei 3 Patienten (37,5 %) eine Progression auftrat. Die Daten von 2 Patienten (25,0 %) konnten nicht ausgewertet werden.

Krankheitssymptomatik

Daten zur Krankheitssymptomatik über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurden nicht erhoben. Daten zur B-Symptomatik wurden nicht routinemäßig erhoben, so dass eine Darstellung nicht möglich ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie über die Visuelle Analogskala des EQ-5D wurden nicht erhoben.

Unerwünschte Ereignisse

Für 2 (66,7 %) der Patienten mit einer Salvage-Chemotherapie in der Vortherapie wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. 2 Patienten (66,7 %) berichteten ein schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5. Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu den unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wurden nicht erhoben.

Das am häufigsten berichtete spezifische unerwünschte Ereignis nach SOC ist die Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (2 Patienten [66,7 %]).

Daten zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen wurden nicht erhoben. In Kohorte 2a des GHSG Registers wurde für keinen Patienten eine Hospitalisierung im Rahmen der Studiendokumentation für Unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden muss. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht gezogen, sofern die Datenlage es zulässt. Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG (4) dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Jährlich erleben in Deutschland mehr als 60% der Patienten mit klassischem HL ein Fortschreiten ihrer Erkrankung nach einer Drittlinien-Behandlung mit BV (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Patienten mit klassischem HL haben nach Drittlinienbehandlung ein mittleres Alter von 39 Jahren. Gut 30 % versterben innerhalb eines Jahres. Bei nahezu allen Patienten mit klassischem HL liegen Alterationen des PD-L1/PD-L2 Genorts auf Chromosom 9p24.1 vor, dem spezifischen Angriffsort von Pembrolizumab. In diesem speziellen, weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind nach unseren Informationen in der näheren Zukunft keine Daten mit höherer Evidenzstufe zu erwarten. MSD reicht mit der einarmigen Zulassungsstudie KEYNOTE 087 somit den Nachweis der besten verfügbaren Evidenzstufe ein.

In der Studie KEYNOTE 087 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, über einen Zeitraum von 11,3 Monaten (Kohorte 1) bzw. 10,6 Monate (Kohorte 2) untersucht. Der Zusatznutzen ergibt sich, da umfassende Daten zu allen vier AMNOG relevanten Dimensionen für diese seltene und lebensbedrohliche Erkrankung zur Verfügung stehen:

- Nach 12 Monaten leben unter Pembrolizumab noch 147 von 150 Patienten, das sind 98 % der Patienten. Ein Ergebnis, dass im deutschen Versorgungskontext bis dato noch nie erreicht wurde.

- Ein schweres unerwünschtes Ereignis wurde bei einem Viertel der Patienten beobachtet. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar: nur 9 der 150 Patienten mussten die Studien wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen.

- Für 14 der 15 EORTC QLQ-C30 Symptom- bzw. Funktionsskalen sowie für die Visuelle Analogskala des EQ-5D ist zu Woche 24 eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik bzw. Lebensqualität im Vergleich zu Studienbeginn zu beobachten.

- Die zu Studienbeginn vorhandene B-Symptomatik, die zu den typischen patientenrelevanten Krankheitssymptomen von HL Patienten zählt, war bei 46 von 48 Patienten nicht mehr nachweisbar.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Pembrolizumab bei Erwachsenen mittels bestverfügbarer Evidenz ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV, oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Mit Pembrolizumab ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung verfügbar, für die trotz der positiven Entwicklungen und Heilungschancen die Therapiemöglichkeiten bisher sehr eingeschränkt sind.

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

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

Tabelle 4-172: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die für eine SZT in Frage kommen	nicht quantifizierbar
Patienten nach Versagen einer Therapie mit BV, die nicht für eine SZT in Frage kommen	
BV: Brentuximab Vedotin; SZT: Stammzelltransplantation.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden, so dass auf indirekte Vergleiche ausgewichen werden muss. Adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator können allerdings nicht durchgeführt werden, da ausschließlich einarmige Studien sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT vorliegen. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) in Betracht gezogen, sofern die Datenlage es zulässt. Des Weiteren werden Ergebnisse des GHSG Registers herangezogen. Die Studiendatenbank der GHSG (4) dokumentiert seit mehr als 30 Jahren diagnose-, therapie- und sicherheitsrelevante Informationen zu aktuell mehr als 22.000 Patienten mit HL. Die Behandlung der Patienten erfolgte ganz überwiegend in Deutschland und in deutlich geringerem Umfang auch in umliegenden europäischen Ländern wie Österreich, der Schweiz und Tschechien (WHO Stratum A). Somit erfolgt die Bewertung auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zur oben genannten Fragestellung.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

KEYNOTE 087

Publikation

- Chen R, Zinzani PL, Fanale M, et al. Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (accepted for publication). JCO 2017.

- Chen R, Zinzani PL, Fanale M, et al. Supplementary Appendix to the article: Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (accepted for publication). JCO 2017.

Studienbericht

- MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 087 (P087V01): A Phase II Clinical Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) 2016.

Studienregistereinträge

- ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453594?term=NCT02453594&rank=1.

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) (KEYNOTE 087). 2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004482-24-SE.

- EU Clinical Trials Register. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) (KEYNOTE 087). 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004482-24/SE.

- PharmNet.Bund. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) (KEYNOTE 087). 2017. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.

Sonstige Dokumente

- MSD SHARP & DOHME. Summary of Clinical Safety. 2016.

- MSD SHARP & DOHME. Summary of Clinical Efficacy. 2016.

Checkmate 205

Publikation

- Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(9):1283-94.

- Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Supplementary Appendix: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(9).

Studienregistereinträge

- EU Clinical Trials Register. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects (Checkmate 205). 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001509-42/AT.

- PharmNet.Bund. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects (Checkmate 205). 2017. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.

Sonstige Dokumente

- European Medicines Agency (EMA). CHMP variation assessment report. OPDIVO (Nivolumab) - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0012.2016.

- Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA. Dossier zur Nutzenbewertung Nivolumab (Opdivo®) - Modul 4 F: Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin. 2016.

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gebührenwesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 501, Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017.

GHSG Register

Sonstige Dokumente

- German Hodgkin Study Group (GHSG). German Hodgkin Study Group - Das Hodgkin Lymhom. 2017. (11.04.2017) URL: http://www.ghsg.org/home.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2016-B-086 Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zur Behandlung des refraktären, rezidivierenden (nach mindestens drei vorherigen Therapielinien) klassischen Morbus Hodgkin. Stand: 11.10.2016.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V; Vorgang: 2016-B-086 Pembrolizumab. Stand: Juli 2016.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). 2014. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
4. German Hodgkin Study Group (GHSG). German Hodgkin Study Group - Das Hodgkin Lymhom. 2017. URL: http://www.ghsg.org/home. Zugriff am: 11.04.2017.
5. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2017.

6. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pembrolizumab). Stand: Mai 2017.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev.4. 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gebührenwesen (IQWiG). Rapid Report – Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Version 1.1. 2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
10. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33(5):337-43.
11. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC cancer. 2011;11:353.
12. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(5):1249-54.
13. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1997;6(2):103-8.
14. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44.
15. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics. 2007;25(5):365-84.
16. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom – S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten", Version 1.0. . 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22. April 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.

19. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(5):579-86.
20. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, et al. Online supplement: Redacted Trial Protocol associated with article "Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial". Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(9):907-13.
21. Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-13.
22. Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide Version 19.0. 2016. URL: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_19_0_english.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
23. Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Introductory Guide Version 18.0. 2015. URL: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_18_0_english.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
24. ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453594?term=NCT02453594&rank=1. Zugriff am: 29.03.2017.
25. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) (KEYNOTE 087). 2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004482-24-SE. Zugriff am: 29.03.2017.
26. EU Clinical Trials Register (EUCTR). A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) (KEYNOTE 087). 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004482-24/SE. Zugriff am: 29.03.2017.
27. PharmNet.Bund. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) (KEYNOTE 087). 2017. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. Zugriff am: 29.03.2017.
28. EU Clinical Trials Register (EUCTR). Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects (Checkmate 205). 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001509-42/AT. Zugriff am: 29.03.2017.
29. PharmNet.Bund. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects (Checkmate 205). 2017. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html. Zugriff am: 29.03.2017.

30. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 087 (P087V01): A Phase II Clinical Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL)2016.
31. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(9):1283-94.
32. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Supplementary Appendix: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(9).
33. MSD SHARP & DOHME. Summary of Clinical Efficacy. 2016.
34. MSD SHARP & DOHME. Summary of Clinical Safety. 2016.
35. Chen R, Zinzani PL, Fanale M, et al. Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (accepted for publication). JCO 2017.
36. Chen R, Zinzani PL, Fanale M, et al. Supplementary Appendix to the article: Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (accepted for publication). JCO 2017.
37. European Medicines Agency (EMA). CHMP variation assessment report. OPDIVO (Nivolumab) - EMA/CHMP/741329/2016, Stand: 13.10.2016. 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
38. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA. Dossier zur Nutzenbewertung Nivolumab (Opdivo®) - Modul 4 F: Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1765/2016-12-16_Modul4F_Nivolumab.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gebührenwesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 501, Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-76_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
40. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Version 3.0. 2001. URL: http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.
41. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument (Version 5.1). 2015. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf. Zugriff am: 26.04.2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin disease/	58.130
2.	hodgkin*.mp.	105.957
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	502
4.	Malign* granulom*.mp.	436
5.	HL.mp.	37.700
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	138.002
7.	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	3.028
8.	6 and 7	195
9.	exp brentuximab vedotin/	1.955
10.	brentuximab*.mp.	2.067
11.	vedotin*.mp.	2.305
12.	adcetris*.mp.	396
13.	sgn 35*.mp.	310
14.	sgn35*.mp.	16
15.	cAC10-vcMMAE*.mp.	40
16.	CAC10-1006*.mp.	0
17.	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	2.470
18.	8 and 17	88

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin Disease/	33.064
2.	hodgkin*.mp.	87.057

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	378
4.	Malign* granulom*.mp.	314
5.	HL.mp.	30.145
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	114.572
7.	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	751
8.	6 and 7	49
9.	brentuximab*.mp.	564
10.	vedotin*.mp.	571
11.	adcetris*.mp.	52
12.	sgn 35*.mp.	40
13.	sgn35*.mp.	0
14.	cAC10-vcMMAE*.mp.	5
15.	CAC10-1006*.mp.	0
16.	9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 14 or 15	613
17.	8 and 16	14

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin Disease/	652
2.	hodgkin*.mp.	3.858
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	3
4.	Malign* granulom*.mp.	1
5.	HL.mp.	660

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4.279
7.	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	200
8.	6 and 7	10
9.	brentuximab*.mp.	74
10.	vedotin*.mp.	94
11.	adcetris*.mp.	7
12.	sgn 35*.mp.	3
13.	sgn35*.mp.	1
14.	cAC10-vcMMAE*.mp.	1
15.	CAC10-1006*.mp.	0
16.	9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 14 or 15	99
17.	8 and 16	5

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin disease/	58.130
2.	hodgkin*.mp.	105.957
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	502
4.	Malign* granulom*.mp.	436
5.	HL.mp.	37.700
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	138.002
7.	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	3.028
8.	6 and 7	195
9.	exp brentuximab vedotin/	1.955
10.	brentuximab*.mp.	2.067
11.	vedotin*.mp.	2.305
12.	adcetris*.mp.	396
13.	sgn 35*.mp.	310
14.	sgn35*.mp.	16
15.	cAC10-vcMMAE*.mp.	40
16.	CAC10-1006*.mp.	0
17.	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	2.470
18.	8 and 17	88

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin Disease/	33.064

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
2.	hodgkin*.mp.	87.057
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	378
4.	Malign* granulom*.mp.	314
5.	HL.mp.	30.145
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	114.572
7.	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	751
8.	6 and 7	49
9.	brentuximab*.mp.	564
10.	vedotin*.mp.	571
11.	adcetris*.mp.	52
12.	sgn 35*.mp.	40
13.	sgn35*.mp.	0
14.	cAC10-vcMMAE*.mp.	5
15.	CAC10-1006*.mp.	0
16.	9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 14 or 15	613
17.	8 and 16	14

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin Disease/	652
2.	hodgkin*.mp.	3.858
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	3
4.	Malign* granulom*.mp.	1

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
5.	HL.mp.	660
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4.279
7.	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	200
8.	6 and 7	10
9.	brentuximab*.mp.	74
10.	vedotin*.mp.	94
11.	adcetris*.mp.	7
12.	sgn 35*.mp.	3
13.	sgn35*.mp.	1
14.	cAC10-vcMMAE*.mp.	1
15.	CAC10-1006*.mp.	0
16.	9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 14 or 15	99
17.	8 and 16	5

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin disease/	58.130
2.	hodgkin*.mp.	105.957
3.	Malignant Lymphogranulom*.mp.	488
4.	Malignant granulom*.mp.	420
5.	HL.mp.	37.700
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	137.987
7.	exp nonhodgkin lymphoma/	161.015

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
8.	exp chronic lymphatic leukemia/	33.516
9.	(CLL or SLL).mp.	22.636
10.	Small lymph* lymph*.mp.	1.917
11.	chronic lymph* leuk?em*.mp.	38.617
12.	lymphocytic leuk?em*.mp.	42.208
13.	lymphocytic lymph*.mp.	3.154
14.	lymphoplasmacytoid lymph*.mp.	199
15.	small cell lymph*.mp.	275
16.	chronic B-Cell leuk?em*.mp.	145
17.	B-cell leuk?em*.mp.	6.970
18.	exp hairy cell leukemia/	5.215
19.	Hairy cell leuk?em*.mp.	5.898
20.	Leukemic Reticuloendothelios*.mp.	181
21.	exp multiple myeloma/	69.424
22.	Multiple myeloma*.mp.	73.155
23.	Plasma cell myeloma*.mp.	1.077
24.	Myelomatos*.mp.	1.192
25.	Plasma-cell dycrasia.mp.	0
26.	Plasma-cell neoplasm*.mp.	859
27.	Kahler disease*.mp.	18
28.	exp follicular lymphoma/	13.223
29.	Follicular lymph*.mp.	14.784
30.	Brill-Symmers* disease*.mp.	347
31.	Nodular lymph*.mp.	2.063
32.	Follicular large cell lymph*.mp.	46
33.	Giant follicular lymph*.mp.	276
34.	Nodular Histiocytic lymph*.mp.	18
35.	Follicular Mixed-Cell lymph*.mp.	7
36.	Nodular malignant lymph*.mp.	11
37.	Follicular malignant lymph*.mp.	5
38.	exp mantle cell lymphoma/	9.203

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
39.	Mantle cell lymph*.mp.	9.864
40.	Mantle zone lymph*.mp.	145
41.	Centrocytic small cell lymph*.mp.	0
42.	exp large cell lymphoma/	29.782
43.	DLBCL.mp.	11.120
44.	Diffuse large B cell lymph*.mp.	17.100
45.	Histiocytic lymph*.mp.	5.358
46.	Diffuse large cell lymph*.mp.	1.272
47.	exp Burkitt lymphoma/	15.152
48.	Burkitt* lymph*.mp.	17.406
49.	Burkitt* leuk?em*.mp.	221
50.	Burkitt* cell lymph*.mp.	2
51.	Burkitt* cell leuk?em*.mp.	24
52.	Burkitt* tumo?r*.mp.	663
53.	L3 lymph* leuk?em*.mp.	2
54.	African lymph*.mp.	112
55.	exp Waldenstroem macroglobulinemia/	6.615
56.	Immuno?ytom*.mp.	827
57.	Lymphoplasm* lymph*.mp.	1.356
58.	Waldenstrom*.mp.	5.537
59.	Macroglobulinem*.mp.	8.827
60.	exp marginal zone lymphoma/	5.358
61.	Marginal zone B-cell lymph*.mp.	1.410
62.	MALT-Lymph*.mp.	4.408
63.	Mucosa-associated lymphoid like tissue.mp.	1
64.	Mucosa associated lymphoid tissue.mp.	6.989
65.	Maltoma.mp.	272
66.	Marginal zone lymph*.mp.	6.184
67.	exp mycosis fungoides/	8.773
68.	exp Sezary syndrome/	2.802
69.	Mycosis fungoides.mp.	9.588

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
70.	S?zary* syndrom*.mp.	3.537
71.	S?zary* lymph*.mp.	19
72.	S?zary* erythrodem*.mp.	0
73.	Granuloma fungoides.mp.	27
74.	Alibert-Bazin Syndrom*.mp.	2
75.	exp peripheral T cell lymphoma/	3.632
76.	Peripheral T-cell lymph*.mp.	4.825
77.	PTCL.mp.	2.197
78.	exp immunoblastic lymphadenopathy/	486
79.	Angioimmunoblast* T-cell lymph*.mp.	1.405
80.	AITL.mp.	584
81.	Angioimmunoblast* lymphadenopath*.mp.	1.007
82.	Immunoblast* lymphadenopath*.mp.	739
83.	Anaplast* large cell lymph*.mp.	4.332
84.	ALCL.mp.	2.722
85.	Ki 1 lymph*.mp.	226
86.	exp T cell leukemia/	9.567
87.	T-cell lymph*.mp.	34.056
88.	ATLL.mp.	1.137
89.	T-cell leuk?em*.mp.	23.684
90.	HTLV associated leuk?em*.mp.	6
91.	HTLV I associated T-cell leuk?em*.mp.	8
92.	Human T lymph* virus associated leuk?em*.mp.	0
93.	exp NK T cell lymphoma/	1.636
94.	Extranodal NK-T-cell lymph*.mp.	764
95.	exp enteropathy associated T cell lymphoma/	466
96.	Enteropathy associated T cell lymph*.mp.	702
97.	enteropathy type T cell lymph*.mp.	90
98.	intestinal T cell lymph*.mp.	179
99.	(EATL or ETTL or ITCL).mp.	333
100.	Gamma delta hepatosplen* T-cell lymph*.mp.	4

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
101.	Hepatosplen* Gamma Delta T-Cell Lymph*.mp.	64
102.	exp aggressive NK cell leukemia/	169
103.	T-cell Large Granular Lymph* Leuk?em*.mp.	330
104.	T-LGL.mp.	336
105.	Aggressive* NK Cell Leuk?em*.mp.	248
106.	Large granular lymph* leuk?em*.mp.	1.041
107.	LGL leuk?em*.mp.	514
108.	Aggressive* natural killer cell leuk?em*.mp.	73
109.	Large granular lymphocyt*.mp.	3.354
110.	NK LGL leuk?em*.mp.	37
111.	exp prolymphocytic leukemia/	1.204
112.	T-Cell Prolymph* Leuk?em*.mp.	427
113.	T-PLL.mp.	380
114.	Chronic T-cell lymph* leuk?em*.mp.	14
115.	Chronic T-cell leuk?em*.mp.	38
116.	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115	317.463
117.	6 not 116	76.288
118.	exp brentuximab vedotin/	1.955
119.	brentuximab*.mp.	2.067
120.	vedotin*.mp.	2.305
121.	adcetris*.mp.	396
122.	sgn 35*.mp.	310
123.	sgn35*.mp.	16
124.	cAC10-vcMMAE*.mp.	40
125.	CAC10-1006*.mp.	0
126.	118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124 or 125	2.470

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1947 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
127.	117 and 126	619

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin Disease/	33.064
2.	hodgkin*.mp.	87.057
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	378
4.	Malign* granulom*.mp.	314
5.	HL.mp.	30.145
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	114.572
7.	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	93.201
8.	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	14.184
9.	(CLL or SLL).mp.	13.279
10.	Small lymph* lymph*.mp.	1.208
11.	chronic lymph* leuk?em*.mp.	19.762
12.	lymphocytic leuk?em*.mp.	23.538
13.	lymphocytic lymph*.mp.	2.144
14.	lymphoplasmacytoid lymph*.mp.	151
15.	small cell lymph*.mp.	215
16.	chronic B-Cell leuk?em*.mp.	129
17.	B-cell leuk?em*.mp.	1.468
18.	exp Leukemia, Hairy Cell/	4.061
19.	Hairy cell leuk?em*.mp.	3.745
20.	Leukemic Reticuloendothelios*.mp.	130
21.	exp Multiple Myeloma/	36.434

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22.	Multiple myeloma*.mp.	44.589
23.	Plasma cell myeloma*.mp.	665
24.	Myelomatos*.mp.	778
25.	Plasma-cell dycrasia.mp.	0
26.	Plasma-cell neoplasm*.mp.	520
27.	Kahler disease*.mp.	17
28.	exp Lymphoma, Follicular/	5.282
29.	Follicular lymph*.mp.	6.200
30.	Brill-Symmers* disease*.mp.	219
31.	Nodular lymph*.mp.	1.190
32.	Follicular large cell lymph*.mp.	49
33.	Giant follicular lymph*.mp.	164
34.	Nodular Histiocytic lymph*.mp.	18
35.	Follicular Mixed-Cell lymph*.mp.	7
36.	Nodular malignant lymph*.mp.	9
37.	Follicular malignant lymph*.mp.	4
38.	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	2.515
39.	Mantle cell lymph*.mp.	4.013
40.	Mantle zone lymph*.mp.	138
41.	Centrocytic small cell lymph*.mp.	0
42.	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	17.138
43.	DLBCL.mp.	4.846
44.	Diffuse large B cell lymph*.mp.	9.721
45.	Histiocytic lymph*.mp.	1.251
46.	Diffuse large cell lymph*.mp.	1.097
47.	exp Burkitt Lymphoma/	9.855
48.	Burkitt* lymph*.mp.	13.137
49.	Burkitt* leuk?em*.mp.	126
50.	Burkitt* cell lymph*.mp.	1
51.	Burkitt* cell leuk?em*.mp.	17

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
52.	Burkitt* tumo?r*.mp.	347
53.	L3 lymph* leuk?em*.mp.	3
54.	African lymph*.mp.	54
55.	exp Waldenstrom Macroglobulinemia/	5.066
56.	Immuno?ytom*.mp.	616
57.	Lymphoplasm* lymph*.mp.	779
58.	Waldenstrom*.mp.	6.102
59.	Macroglobulinem*.mp.	5.788
60.	exp Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/	4.208
61.	Marginal zone B-cell lymph*.mp.	1.045
62.	MALT-Lymph*.mp.	3.038
63.	Mucosa-associated lymphoid like tissue.mp.	1
64.	Mucosa associated lymphoid tissue.mp.	3.776
65.	Maltoma.mp.	154
66.	Marginal zone lymph*.mp.	1.706
67.	exp Mycosis Fungoides/	5.028
68.	exp Sezary Syndrome/	1.597
69.	Mycosis fungoides.mp.	6.518
70.	S?zary* syndrom*.mp.	2.345
71.	S?zary* lymph*.mp.	16
72.	S?zary* erythrodem*.mp.	0
73.	Granuloma fungoides.mp.	18
74.	Alibert-Bazin Syndrom*.mp.	1
75.	exp Lymphoma, T-Cell, Peripheral/	1.422
76.	Peripheral T-cell lymph*.mp.	2.653
77.	PTCL.mp.	1.915
78.	exp Immunoblastic Lymphadenopathy/	1.179
79.	Angioimmunoblast* T-cell lymph*.mp.	699
80.	AITL.mp.	288
81.	Angioimmunoblast* lymphadenopath*.mp.	645

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
82.	Immunoblast* lymphadenopath*.mp.	1.305
83.	Anaplast* large cell lymph*.mp.	2.990
84.	ALCL.mp.	2.091
85.	Ki 1 lymph*.mp.	190
86.	exp Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/	3.827
87.	T-cell lymph*.mp.	20.068
88.	ATLL.mp.	750
89.	T-cell leuk?em*.mp.	9.520
90.	HTLV associated leuk?em*.mp.	6
91.	HTLV I associated T-cell leuk?em*.mp.	8
92.	Human T lymph* virus associated leuk?em*.mp.	0
93.	exp Lymphoma, Extranodal NK-T-Cell/	672
94.	Extranodal NK-T-cell lymph*.mp.	481
95.	exp Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma/	100
96.	Enteropathy associated T cell lymph*.mp.	374
97.	enteropathy type T cell lymph*.mp.	67
98.	intestinal T cell lymph*.mp.	128
99.	(EATL or ETTL or ITCL).mp.	205
100.	Gamma delta hepatosplen* T-cell lymph*.mp.	1
101.	Hepatosplen* Gamma Delta T-Cell Lymph*.mp.	44
102.	exp Leukemia, Large Granular Lymphocytic/	299
103.	T-cell Large Granular Lymph* Leuk?em*.mp.	211
104.	T-LGL.mp.	187
105.	Aggressive* NK Cell Leuk?em*.mp.	111
106.	Large granular lymph* leuk?em*.mp.	577
107.	LGL leuk?em*.mp.	359
108.	Aggressive* natural killer cell leuk?em*.mp.	59
109.	Large granular lymphocyt*.mp.	2.544
110.	NK LGL leuk?em*.mp.	22
111.	exp Leukemia, Prolymphocytic/	691

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	1946 bis 08.03.2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
112.	T-Cell Prolymph* Leuk?em*.mp.	315
113.	T-PLL.mp.	254
114.	Chronic T-cell lymph* leuk?em*.mp.	16
115.	Chronic T-cell leuk?em*.mp.	35
116.	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115	203.757
117.	6 not 116	64.390
118.	brentuximab*.mp.	564
119.	vedotin*.mp.	571
120.	adcetris*.mp.	52
121.	sgn 35*.mp.	40
122.	sgn35*.mp.	0
123.	cAC10-vcMMAE*.mp.	5
124.	CAC10-1006*.mp.	0
125.	118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124	613
126.	117 and 125	218

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1.	exp Hodgkin Disease/	652

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
2.	hodgkin*.mp.	3.858
3.	malign* lymphogranulom*.mp.	3
4.	Malign* granulom*.mp.	1
5.	HL.mp.	660
6.	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4.279
7.	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	1.273
8.	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	205
9.	(CLL or SLL).mp.	671
10.	Small lymph* lymph*.mp.	56
11.	chronic lymph* leuk?em*.mp.	859
12.	lymphocytic leuk?em*.mp.	1.040
13.	lymphocytic lymph*.mp.	90
14.	lymphoplasmacytoid lymph*.mp.	5
15.	small cell lymph*.mp.	1
16.	chronic B-Cell leuk?em*.mp.	0
17.	B-cell leuk?em*.mp.	31
18.	exp Leukemia, Hairy Cell/	36
19.	Hairy cell leuk?em*.mp.	96
20.	Leukemic Reticuloendothelios*.mp.	0
21.	exp Multiple Myeloma/	942
22.	Multiple myeloma*.mp.	2.639
23.	Plasma cell myeloma*.mp.	14
24.	Myelomatos*.mp.	30
25.	Plasma-cell dycrasia.mp.	0
26.	Plasma-cell neoplasm*.mp.	7
27.	Kahler disease*.mp.	0
28.	exp Lymphoma, Follicular/	176
29.	Follicular lymph*.mp.	501
30.	Brill-Symmers* disease*.mp.	1
31.	Nodular lymph*.mp.	28

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
32.	Follicular large cell lymph*.mp.	1
33.	Giant follicular lymph*.mp.	2
34.	Nodular Histiocytic lymph*.mp.	2
35.	Follicular Mixed-Cell lymph*.mp.	0
36.	Nodular malignant lymph*.mp.	0
37.	Follicular malignant lymph*.mp.	0
38.	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	55
39.	Mantle cell lymph*.mp.	260
40.	Mantle zone lymph*.mp.	0
41.	Centrocytic small cell lymph*.mp.	0
42.	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	185
43.	DLBCL.mp.	324
44.	Diffuse large B cell lymph*.mp.	438
45.	Histiocytic lymph*.mp.	39
46.	Diffuse large cell lymph*.mp.	62
47.	exp Burkitt Lymphoma/	42
48.	Burkitt* lymph*.mp.	134
49.	Burkitt* leuk?em*.mp.	5
50.	Burkitt* cell lymph*.mp.	0
51.	Burkitt* cell leuk?em*.mp.	0
52.	Burkitt* tumo?r*.mp.	6
53.	L3 lymph* leuk?em*.mp.	0
54.	African lymph*.mp.	1
55.	exp Waldenstrom Macroglobulinemia/	18
56.	Immuno?ytom*.mp.	17
57.	Lymphoplasm* lymph*.mp.	28
58.	Waldenstrom*.mp.	78
59.	Macroglobulinem*.mp.	59
60.	exp Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/	16
61.	Marginal zone B-cell lymph*.mp.	11

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
62.	MALT-Lymph*.mp.	48
63.	Mucosa-associated lymphoid like tissue.mp.	49
64.	Mucosa associated lymphoid tissue.mp.	49
65.	Maltoma.mp.	2
66.	Marginal zone lymph*.mp.	71
67.	exp Mycosis Fungoides/	32
68.	exp Sezary Syndrome/	5
69.	Mycosis fungoides.mp.	89
70.	S?zary* syndrom*.mp.	23
71.	S?zary* lymph*.mp.	0
72.	S?zary* erythrodem*.mp.	0
73.	Granuloma fungoides.mp.	1
74.	Alibert-Bazin Syndrom*.mp.	0
75.	exp Lymphoma, T-Cell, Peripheral/	10
76.	Peripheral T-cell lymph*.mp.	68
77.	PTCL.mp.	39
78.	exp Immunoblastic Lymphadenopathy/	2
79.	Angioimmunoblast* T-cell lymph*.mp.	14
80.	AITL.mp.	6
81.	Angioimmunoblast* lymphadenopath*.mp.	1
82.	Immunoblast* lymphadenopath*.mp.	2
83.	Anaplast* large cell lymph*.mp.	56
84.	ALCL.mp.	37
85.	Ki 1 lymph*.mp.	2
86.	exp Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell/	21
87.	T-cell lymph*.mp.	314
88.	ATLL.mp.	8
89.	T-cell leuk?em*.mp.	73
90.	HTLV associated leuk?em*.mp.	0
91.	HTLV I associated T-cell leuk?em*.mp.	0

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.03.2017
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
92.	Human T lymph* virus associated leuk?em*.mp.	0
93.	exp Lymphoma, Extranodal NK-T-Cell/	3
94.	Extranodal NK-T-cell lymph*.mp.	6
95.	exp Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma/	0
96.	Enteropathy associated T cell lymph*.mp.	5
97.	enteropathy type T cell lymph*.mp.	0
98.	intestinal T cell lymph*.mp.	0
99.	(EATL or ETTL or ITCL).mp.	2
100.	Gamma delta hepatosplen* T-cell lymph*.mp.	0
101.	Hepatosplen* Gamma Delta T-Cell Lymph*.mp.	0
102.	exp Leukemia, Large Granular Lymphocytic/	1
103.	T-cell Large Granular Lymph* Leuk?em*.mp.	0
104.	T-LGL.mp.	1
105.	Aggressive* NK Cell Leuk?em*.mp.	1
106.	Large granular lymph* leuk?em*.mp.	1
107.	LGL leuk?em*.mp.	1
108.	Aggressive* natural killer cell leuk?em*.mp.	1
109.	Large granular lymphocyt*.mp.	8
110.	NK LGL leuk?em*.mp.	0
111.	exp Leukemia, Prolymphocytic/	2
112.	T-Cell Prolymph* Leuk?em*.mp.	3
113.	T-PLL.mp.	1
114.	Chronic T-cell lymph* leuk?em*.mp.	0
115.	Chronic T-cell leuk?em*.mp.	0
116.	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110 or 111 or 112 or 113 or 114 or 115	6.527

Datenbankname	Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Database of Systematic Reviews, Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.03.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
117.	6 not 116	2.946
118.	brentuximab*.mp.	74
119.	vedotin*.mp.	94
120.	adcetris*.mp.	7
121.	sgn 35*.mp.	3
122.	sgn35*.mp.	1
123.	cAC10-vcMMAE*.mp.	1
124.	CAC10-1006*.mp.	0
125.	118 or 119 or 120 or 121 or 122 or 123 or 124	99
126.	117 and 125	50

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	Advanced Search Condition: (Hodgkin OR Hodgkin lymphoma OR HL) AND Intervention: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	11

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	Advanced Search: hodgkin OR HL [CONDITION] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [INTERVENTION] Recruitment status: ALL
Treffer	32 Einträge für 16 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	(Hodgkin OR HL) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	pembrolizumab [Active substance] ODER lambrolizumab [Active substance] ODER keytruda [Active substance] ODER MK-3475 [Active substance] ODER MK 3475 [Active substance] ODER MK3475 [Active substance] ODER SCH-900475 [Active substance] ODER SCH 900475 [Active substance] ODER SCH900475 [Active substance]
Treffer	37

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	Advanced Search Condition: (Hodgkin OR Hodgkin lymphoma OR HL) AND Intervention: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	11

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	Advanced Search: hodgkin OR HL [CONDITION] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [INTERVENTION] Recruitment status: ALL
Treffer	32 Einträge für 16 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	(Hodgkin OR HL) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	5

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	pembrolizumab [Active substance] ODER lambrolizumab [Active substance] ODER keytruda [Active substance] ODER MK-3475 [Active substance] ODER MK 3475 [Active substance] ODER MK3475 [Active substance] ODER SCH-900475 [Active substance] ODER SCH 900475 [Active substance] ODER SCH900475 [Active substance]
Treffer	37

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	Basic Search (Hodgkin OR Hodgkin lymphoma OR HL) AND (Brentuximab vedotin OR Brentuximab OR Adcetris OR SGN 35 OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR CAC10-1006)
Treffer	75

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie I	Basic Search: hodgkin AND Brentuximab vedotin
Treffer I	133 Einträge für 71 Studien
Suchstrategie II	Basic Search: hodgkin AND Brentuximab
Treffer II	133 Einträge für 71 Studien
Suchstrategie III	Basic Search: hodgkin AND Adcetris
Treffer III	31 Einträge für 12 Studien
Suchstrategie IV	Basic Search: hodgkin AND SGN 35

Treffer IV	68 Einträge für 26 Studien
Suchstrategie V	Basic Search: hodgkin AND SGN-35
Treffer V	68 Einträge für 26 Studien
Suchstrategie VI	Basic Search: hodgkin AND SGN35
Treffer VI	32 Einträge für 12 Studien
Suchstrategie VII	Basic Search: hodgkin AND cAC10-vcMMAE
Treffer VII	20 Einträge für 2 Studien
Suchstrategie VIII	Basic Search: hodgkin AND CAC10-1006
Treffer VIII	0
Treffer nach Ausschluss der Duplikate	78

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	(Hodgkin OR HL) AND (Brentuximab vedotin OR Brentuximab OR Adcetris OR SGN 35 OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR CAC10-1006)
Treffer	27

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	10.03.2017
Suchstrategie	Brentuximab vedotin [Textfelder] ODER Brentuixmab [Textfelder] ODER Adcetris [Textfelder] ODER SGN 35 [Textfelder] ODER SGN-35 [Textfelder] ODER SGN35 [Textfelder] ODER cAC10-vcMMAE [Textfelder] ODER CAC10-1006 [Textfelder] UND ?Hodgkin? [Textfelder]
Treffer	10

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

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

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

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Chan, T. S. Y.; Luk, T. H.; Lau, J. S. M.; Khong, P. L.Kwong, Y. L.. 2017. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity. Annals of Hematology, : 1-5	Nicht E2
2.	Falchi, L.; Sawas, A.; Deng, C.; Amengual, J. E.; Colbourn, D. S.; Lichtenstein, E. A.; Khan, K. A.; Schwartz, L. H.O'Connor, O. A.. 2016. High rate of complete responses to immune checkpoint inhibitors in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma previously exposed to epigenetic therapy. Journal of Hematology and Oncology, 9 (1) (no pagination)(132)	Nicht E6
3.	Moskowitz, C. H.. 2016. Consolidation therapy after autologous stem cell transplant in relapsed/refractory hodgkin lymphoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology, 14(9): 662-664	Nicht E6
4.	Osterweil, N.. 2015. PD-1 checkpoint inhibitors show mettle against relapsed Hodgkin's lymphoma. Oncology Report, 11(1): 26-27	Nicht E6
5.	Villasboas, J. C.; Ansell, S. M.Witzig, T. E.. 2016. Targeting the PD-1 pathway in patients with relapsed classic Hodgkin lymphoma following allogeneic stem cell transplant is safe and effective. Oncotarget, 7(11): 13260-13264	Nicht E6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Chan, T. S. Y.; Luk, T. H.; Lau, J. S. M.; Khong, P. L.Kwong, Y. L.. 2017. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity. Annals of Hematology, : 1-5	Nicht E2
2.	Falchi, L.; Sawas, A.; Deng, C.; Amengual, J. E.; Colbourn, D. S.; Lichtenstein, E. A.; Khan, K. A.; Schwartz, L. H.O'Connor, O. A.. 2016. High rate of complete responses to immune checkpoint inhibitors in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma previously exposed to epigenetic therapy. Journal of Hematology and Oncology, 9 (1) (no pagination)(132)	Nicht E5
3.	Moskowitz, C. H.. 2016. Consolidation therapy after autologous stem cell transplant in relapsed/refractory hodgkin lymphoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology, 14(9): 662-664	Nicht E5
4.	Osterweil, N.. 2015. PD-1 checkpoint inhibitors show mettle against relapsed Hodgkin's lymphoma. Oncology Report, 11(1): 26-27	Nicht E5
5.	Villasboas, J. C.; Ansell, S. M.Witzig, T. E.. 2016. Targeting the PD-1 pathway in patients with relapsed classic Hodgkin lymphoma following allogeneic stem cell transplant is safe and effective. Oncotarget, 7(11): 13260-13264	Nicht E5

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

#	Quelle	Ausschlussgrund
6.	Abou Yehia, Z.; Mikhaeel, G. N.; Smith, G.; Pinnix, C. C.; Milgrom, S. A.; Tang, C.; Jiang, W.; Fanale, M. A.; Oki, Y.; Shank, J. H.; Horace, T.; Reddy, J.; Akhtari, M.; Gunther, J. R.; Suki, T.; Allen, P. K.; Turner, S.; Mawlawi, O.Dabaja, B. S.. 2016. Does Bleomycin Lung Toxicity Increase the Risk of Radiation Pneumonitis in Hodgkin Lymphoma?. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 96(5): 951-958	Nicht E1
7.	Afable, M.; Caimi, P. F.; Hosing, C.; de Lima, M.; Khouri, I.; William, B. M.; Nieto, Y.; Cooper, B. W.; Anderlini, P.; Gerson, S. L.; Lazarus, H. M.; Champlin, R.Popat, U.. 2015. Hematopoietic Progenitor Cell Harvesting Is Feasible after Treatment with Brentuximab Vedotin in CD30(+) Lymphoma Patients Who Received Multiple Prior Lines of Treatment. Biology of Blood & Marrow Transplantation, 21(8): 1529-31	Nicht E1

#	**Quelle**	**Ausschlussgrund**
8.	Anderlini, P.; Saliba, R. M.; Ledesma, C.; Plair, T.; Alousi, A. M.; Hosing, C. M.; Khouri, I. F.; Nieto, Y.; Popat, U. R.; Shpall, E. J.; Fanale, M. A.; Hagemeister, F. B.; Oki, Y.; Neelapu, S.; Romaguera, J. E.; Younes, A.Champlin, R. E.. 2016. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 22(7): 1333-1337	Nicht E1
9.	Angelopoulou, M. K.; Vassilakopoulos, T. P.; Batsis, I.; Sakellari, I.; Gkirkas, K.; Pappa, V.; Giannoulia, P.; Apostolidis, I.; Apostolopoulos, C.; Roussou, P.; Panayiotidis, P.; Dimou, M.; Kyrtsonis, M. C.; Palassopoulou, M.; Vassilopoulos, G.; Moschogiannis, M.; Kalpadakis, C.; Margaritis, D.; Spyridonidis, A.; Michalis, E.; Anargyrou, K.; Repousis, P.; Hatzimichael, E.; Bousiou, Z.; Poulakidas, E.; Grentzelias, D.; Harhalakis, N.; Pangalis, G. A.; Anagnostopoulos, A.Tsirigotis, P.. 2017. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. Hematological Oncology.,	Nicht E1
10.	Anonymous. 2012. Long-term follow-up results of an ongoing pivotal study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma (HL). Clinical Advances in Hematology and Oncology, 10(9): 11-13	Nicht E1
11.	Anonymous. 2012. Brentuximab vedotin is effective in hodgkin lymphoma. Cancer Discovery, 2(5): 385	Nicht E5
12.	Anonymous. 2014. Brentuximab vedotin as single agent in refractory or relapsed CD30-positive Hodgkin lymphoma: the French Name Patient Program experience in 241 patients. Clinical Advances in Hematology & Oncology, 12(8 Suppl 16): 4-5	Nicht E5
13.	Anonymous. 2014. Reduced-intensity conditioning (RIC) and allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) in the brentuximab vedotin era: favorable overall and progression-free survival (OS/PFS) with low transplant-related mortality (TRM). Clinical Advances in Hematology & Oncology, 12(2 Suppl 6): 15-7	Nicht E5
14.	Anonymous. 2015. The AETHERA trial: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for hodgkin lymphoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology, 13(2 Supplement 2): 4-6	Nicht E1

#	**Quelle**	**Ausschlussgrund**
15.	Ansell, S. M.; Lesokhin, A. M.; Borrello, I.; Halwani, A.; Scott, E. C.; Gutierrez, M.; Schuster, S. J.; Millenson, M. M.; Cattry, D.; Freeman, G. J.; Rodig, S. J.; Chapuy, B.; Ligon, A. H.; Zhu, L.; Grosso, J. F.; Kim, S. Y.; Timmerman, J. M.; Shipp, M. A.Armand, P.. 2015. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine, 372(4): 308-309	Nicht E2
16.	Aurer, I.; Nemet, D.; Mitrovic, Z.; Dujmovic, D.; Basic-Kinda, S.; Radman, I.; Sertic, D.; Santek, F.; Kralik, M.; Dotlic, S.; Mazic, S.Labar, B.. 2016. High-dose ifosfamide and mitoxantrone (HDIM) in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Annals of Hematology, 95(7): 1129-1136	Nicht E1
17.	Batlevi, C. L.; Kasamon, Y.; Bociek, R. G.; Lee, P.; Gore, L.; Copeland, A.; Sorensen, R.; Ordentlich, P.; Cruickshank, S.; Kunkel, L.; Buglio, D.; Hernandez-Ilizaliturri, F.Younes, A.. 2016. ENGAGE-501: Phase II study of entinostat (SNDX-275) in relapsed and refractory hodgkin lymphoma. Haematologica, 101(8): 968-975	Nicht E2
18.	Bonthapally, V.; Wu, E.; MacAlalad, A.; Yang, H.; Shonukan, O.; Liu, Y.; Chi, A.Huebner, D.. 2015. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: Meta-analysis versus historical data. Current Medical Research and Opinion, 31(5): 993-1001	Nicht E1
19.	Bonthapally, V.; Yang, H.; Ayyagari, R.; Tan, R. D.; Cai, S.; Wu, E.; Gautam, A.; Chi, A.Huebner, D.. 2015. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: Median overall survival meta-analysis. Current Medical Research and Opinion, 31(7): 1377-1389	Nicht E1
20.	Cao, Z.; Wang, Z.; Sun, J.; Peng, C.; Feng, S.; Zhou, X.Yang, Q.. 2015. Effect of brentuximab vedotin combined with chlormethine hydrochloride on the treatment of 6 patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. [Chinese]. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi, 36(7): 575-577	Nicht E2
21.	Cheah, C. Y.; Chihara, D.; Horowitz, S.; Sevin, A.; Oki, Y.; Zhou, S.; Fowler, N. H.; Romaguera, J. E.; Turturro, F.; Hagemeister, F. B.; Fayad, L. E.; Wang, M.; Neelapu, S. S.; Nastoupil, L. J.; Westin, J. R.; Rodriguez, M. A.; Samaniego, F.; Anderlini, P.; Nieto, Y.Fanale, M. A.. 2016. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. Annals of Oncology, 27(7): 1317-1323	Nicht E2

#	**Quelle**	**Ausschlussgrund**
22.	Chen, R.; Gopal, A. K.; Smith, S. E.; Ansell, S. M.; Rosenblatt, J. D.; Savage, K. J.; Connors, J. M.; Engert, A.; Larsen, E. K.; Huebner, D.; Fong, A.Younes, A.. 2016. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood, 128(12): 1562-1566	Nicht E1
23.	Chen, R.; Palmer, J. M.; Martin, P.; Tsai, N.; Kim, Y.; Chen, B. T.; Popplewell, L.; Siddiqi, T.; Thomas, S. H.; Mott, M.; Sahebi, F.; Armenian, S.; Leonard, J.; Nademanee, A.Forman, S. J.. 2015. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 21(12): 2136-2140	Nicht E1
24.	Chen, R.; Palmer, J. M.; Thomas, S. H.; Tsai, N. C.; Farol, L.; Nademanee, A.; Forman, S. J.Gopal, A. K.. 2012. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood, 119(26): 6379-6381	Nicht E1
25.	Chen, R.; Palmer, J. M.; Tsai, N. C.; Thomas, S. H.; Siddiqi, T.; Popplewell, L.; Farol, L.; Nademanee, A.Forman, S. J.. 2014. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 20(11): 1864-1868	Nicht E1
26.	Dada, R.; Zekri, J.Al Saadi, R.. 2016. Brentuximab vedotin in pretreated Hodgkin lymphoma patients: a systematic review and meta-analysis. Expert Opinion on Biological Therapy, 16(6): 739-745	Nicht E1
27.	Duarte, F. B.; De Brito Fernandes, M. G.; Kaufmann, J.; Barroso, K. S. N.; De Vasconcelos Leitao, J. P.; De Souza Pitombeira Araujo, B. S. G.; Eloy Da Costa, C. M. B.; Quixada-Medica, A. T.; De Souza Holanda, J.; Landim, S. V.Pitombeira, M. H.. 2016. Hodgkin's Lymphoma - Evaluation of patients submitted to Autologous transplantation of hematopoietic cells in the Hematology Service of the Hospital Walter Cantidio - Fortaleza, Brazil. Revista da Associacao Medica Brasileira, 62: 34-38	Nicht E1
28.	Falchi, L.; Sawas, A.; Deng, C.; Amengual, J. E.; Colbourn, D. S.; Lichtenstein, E. A.; Khan, K. A.; Schwartz, L. H.O'Connor, O. A.. 2016. High rate of complete responses to immune checkpoint inhibitors in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma previously exposed to epigenetic therapy. Journal of Hematology and Oncology, 9 (1) (no pagination)(132)	Nicht E1

#	**Quelle**	**Ausschlussgrund**
29.	Forero-Torres, A.; Fanale, M.; Advani, R.; Bartlett, N. L.; Rosenblatt, J. D.; Kennedy, D. A.Younes, A.. 2012. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Analysis of two phase I studies. Oncologist, 17(8): 1073-1080	Nicht E1
30.	Garciaz, S.; Coso, D.; Peyrade, F.; Furst, S.; Duran, S.; Chetaille, B.; Brenot-Rossi, I.; Devillier, R.; Granata, A.; Blaise, D.Bouabdallah, R.. 2014. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma. Hematological oncology, 32(4): 187-191	Nicht E1
31.	Gibb, A.; Greystoke, A.; Ranson, M.; Linton, K.; Neeson, S.; Hampson, G.; Illidge, T.; Smith, E.; Dive, C.; Pettitt, A.; Lister, A.; Johnson, P.Radford, J.. 2013. A study to investigate dose escalation of doxorubicin in ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma incorporating biomarkers of response and toxicity. British Journal of Cancer, 109(10): 2560-2565	Nicht E1
32.	Gopal, A. K.; Chen, R.; Smith, S. E.; Ansell, S. M.; Rosenblatt, J. D.; Savage, K. J.; Connors, J. M.; Engert, A.; Larsen, E. K.; Chi, X.; Sievers, E. L.Younes, A.. 2015. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood, 125(8): 1236-1243	Nicht E1
33.	Gopal, A. K.; Ramchandren, R.; O'Connor, O. A.; Berryman, R. B.; Advani, R. H.; Chen, R.; Smith, S. E.; Cooper, M.; Rothe, A.; Matous, J. V.; Grove, L. E.Zain, J.. 2012. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. Blood, 120(3): 560-568	Nicht E1
34.	Hegerova, L.; Cao, Q.; Lazaryan, A.; McClune, B. L.; Weisdorf, D. J.; Brunstein, C. G.Bachanova, V.. 2017. Improving outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era. Bone Marrow Transplantation., 30	Nicht E1
35.	Howell, M.; Gibb, A.; Radford, J.Linton, K.. 2016. Bendamustine can be a bridge to allogeneic transplantation in relapsed Hodgkin lymphoma refractory to brentuximab vedotin. British Journal of Haematology.,	Nicht E4
36.	Illes, A.; Jona, A.; Simon, Z.; Udvardy, M.Miltenyi, Z.. 2015. [Novel treatment options in relapsed and refracter Hodgkin lymphomas]. Orvosi Hetilap, 156(45): 1824-33	Nicht E4

#	Quelle	Ausschlussgrund
37.	Kahraman, D.; Theurich, S.; Rothe, A.; Kuhnert, G.; Sasse, S.; Scheid, C.; Dietlein, M.; Drzezga, A.; Von Bergwelt-Baildon, M.Kobe, C.. 2014. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma, 55(4): 811-816	Nicht E1
38.	Laporte, J.; Solh, M.Ouanounou, S.. 2017. Posterior reversible encephalopathy syndrome following pembrolizumab therapy for relapsed Hodgkin's lymphoma. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 23(1): 71-74	Nicht E4
39.	Maruyama, D.; Hatake, K.; Kinoshita, T.; Fukuhara, N.; Choi, I.; Taniwaki, M.; Ando, K.; Terui, Y.; Higuchi, Y.; Onishi, Y.; Abe, Y.; Kobayashi, T.; Shirasugi, Y.Tobinai, K.. 2017. A multicenter phase II study of nivolumab in Japanese patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Cancer Science, 07: 07	Nicht E5
40.	Mocikova, H.; Sykorova, A.; Stepankova, P.; Markova, J.; Michalka, J.; Krai, Z.; Buresova, L.Belada, D.. 2014. Treatment and prognosis of relapsed or refractory hodgkin lymphoma patients ineligible for stem cell transplantation. [Slovene] Lecba a prognoza pacientu s relabovanym nebo refrakternim Hodgkinovym lymfomem nevhodnych k transplantaci kmenovych bunek. Klinicka Onkologie, 27(6): 424-428	Nicht E1
41.	Moskowitz, C. H.. 2016. Consolidation therapy after autologous stem cell transplant in relapsed/refractory hodgkin lymphoma. Clinical Advances in Hematology and Oncology, 14(9): 662-664	Nicht E4
42.	Moskowitz, C. H.; Nademanee, A.; Masszi, T.; Agura, E.; Holowiecki, J.; Abidi, M. H.; Chen, A. I.; Stiff, P.; Gianni, A. M.; Carella, A.; Osmanov, D.; Bachanova, V.; Sweetenham, J.; Sureda, A.; Huebner, D.; Sievers, E. L.; Chi, A.; Larsen, E. K.; Hunder, N. N.Walewski, J.. 2015. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 385(9980): 1853-1862	Nicht E1
43.	Perrot, A.; Monjanel, H.; Bouabdallah, R.; Quittet, P.; Sarkozy, C.; Bernard, M.; Stamatoullas, A.; Borel, C.; Bouabdallah, K.; Nicolas-Virelizier, E.; Fournier, M.; Morschhauser, F.Brice, P.. 2016. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30 Hodgkin lymphomas: A large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. Haematologica, 101(4): 466-473	Nicht E1

#	Quelle	Ausschlussgrund
44.	Ramsey, S. D.; Nademanee, A.; Masszi, T.; Holowiecki, J.; Abidi, M.; Chen, A.; Stiff, P.; Viviani, S.; Sweetenham, J. W.; Radford, J.; Zhu, Y.; Bonthapally, V.; Thomas, E.; Richhariya, A.; Hunder, N. N.; Walewski, J.Moskowitz, C. H.. 2016. Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology, 175(5): 860-867	Nicht E1
45.	Rothe, A.; Sasse, S.; Topp, M. S.; Eichenauer, D. A.; Hummel, H.; Reiners, K. S.; Dietlein, M.; Kuhnert, G.; Kessler, J.; Buerkle, C.; Ravic, M.; Knackmuss, S.; Marschner, J. P.; Pogge von Strandmann, E.; Borchmann, P.Engert, A.. 2015. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood, 125(26): 4024-31	Nicht E2
46.	Salihoglu, A.; Elverdi, T.; Karadogan, I.; Paydas, S.; Ozdemir, E.; Erdem, G.; Karadurmus, N.; Akyol, G.; Kaynar, L.; Yegin, Z.; Sucak, G.; Ozkocaman, V.; Topcuoglu, P.; Ozcan, M.; Birtas, E.; Goker, H.; Baslar, Z.Ferhanoglu, B.. 2015. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. Annals of Hematology, 94(3): 415-20	Nicht E1
47.	Sasse, S.; Rothe, A.; Goergen, H.; Eichenauer, D. A.; Lohri, A.; Kreher, S.; Jager, U.; Bangard, C.; Kuhnert, G.; Boll, B.; Von Tresckow, B.Engert, A.. 2013. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma, 54(10): 2144-2148	Nicht E1
48.	Sobol, U.; Rodriguez, T.; Smith, S.; Go, A.; Vimr, R.; Parthasarathy, M.; Guo, R.Stiff, P.. 2014. Seven-year follow-up of allogeneic transplant using BCNU, etoposide, cytarabine and melphalan chemotherapy in patients with Hodgkin lymphoma after autograft failure: Importance of minimal residual disease. Leukemia and Lymphoma, 55(6): 1281-1287	Nicht E1
49.	Theurich, S.; Malcher, J.; Wennhold, K.; Shimabukuro-Vornhagen, A.; Chemnitz, J.; Holtick, U.; Krause, A.; Kobe, C.; Kahraman, D.; Engert, A.; Scheid, C.; Chakupurakal, G.; Hallek, M.Von Bergwelt-Baildon, M.. 2013. Brentuximab vedotin combined with donor lymphocyte infusions for early relapse of hodgkin lymphoma after allogeneic stem- cell transplantation induces tumor-specific immunity and sustained clinical remission. Journal of Clinical Oncology, 31(5): e59-e63	Nicht E1

#	Quelle	Ausschlussgrund
50.	Thompson, P. A.; Perera, T.; Marin, D.; Oran, B.; Popat, U.; Qazilbash, M.; Shah, N.; Parmar, S.; Rezvani, K.; Olson, A.; Kebriaei, P.; Anderlini, P.; Rondon, G.; Alousi, A.; Ciurea, S.; Champlin, R. E.; Bajel, A.; Szer, J.; Shpall, E. J.; Ritchie, D.Hosing, C. M.. 2016. Double umbilical cord blood transplant is effective therapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma, 57(7): 1607-1615	Nicht E1
51.	Tsirigotis, P.; Danylesko, I.; Gkirkas, K.; Shem-Tov, N.; Yerushalmi, R.; Stamouli, M.; Avigdor, A.; Spyridonidis, A.; Gauthier, J.; Goldstein, G.; Apostolidis, J.; Mohty, M.; Shimoni, A.Nagler, A.. 2016. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 51(10): 1313-1317	Nicht E1
52.	Yang, Q. M.; Hong, J. Y.; Ko, Y. H.; Lin, S. Y.; Au, W. Y.; Choi, M. K.; Park, S.; Kim, S. J.Kim, W. S.. 2014. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: A multicenter analysis from Asia. OncoTargets and Therapy, 7: 1717-1722	Nicht E1
53.	Younes, A.; Gopal, A. K.; Smith, S. E.; Ansell, S. M.; Rosenblatt, J. D.; Savage, K. J.; Ramchandren, R.; Bartlett, N. L.; Cheson, B. D.; De Vos, S.; Forero-Torres, A.; Moskowitz, C. H.; Connors, J. M.; Engert, A.; Larsen, E. K.; Kennedy, D. A.; Sievers, E. L.Chen, R.. 2012. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 30(18): 2183-2189	Nicht E1
54.	Zinzani, P. L.; Pellegrini, C.; Cantonetti, M.; Re, A.; Pinto, A.; Pavone, V.; Rigacci, L.; Celli, M.; Broccoli, A.; Argnani, L.Pulsoni, A.. 2015. Brentuximab vedotin in transplant-naive relapsed/refractory hodgkin lymphoma: Experience in 30 patients. Oncologist, 20(12): 1413-1416	Nicht E1
55.	Zinzani, P. L.; Vitolo, U.; Viviani, S.; Corradini, P.; Motta, G.; Tani, M.; Cascavilla, N.; Hohaus, S.; Merli, F.; Argnani, L.Broccoli, A.. 2015. Safety and efficacy of single-agent bendamustine after failure of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: Experience with 27 patients. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 15(7): 404-408	Nicht E1

#	Quelle	Ausschlussgrund
56.	Zinzani, P. L.; Viviani, S.; Anastasia, A.; Vitolo, U.; Luminari, S.; Zaja, F.; Corradini, P.; Spina, M.; Brusamolino, E.; Gianni, A. M.; Santoro, A.; Botto, B.; Derenzini, E.; Pellegrini, C.Argnani, L.. 2013. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: The Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. Haematologica, 98(8): 1232-1236	Nicht E1

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	11	11 (Nr. 1-11)	0
ICTRP	16	16 (Nr. 12-27)	0
EU-CTR	5	5 (Nr. 28-32)	0
PhamNet.Bund	37	37 (Nr. 33-69)	0
Summe	69	69	0

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013)(KEYNOTE-013). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692	Nicht E2
(2)	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035	Nicht E2
(3)	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997	Nicht E1
(4)	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	Nicht E2
(5)	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(6)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E1
(7)	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665650	Nicht E2
(8)	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	Nicht E1
(9)	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875067	Nicht E2
(10)	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Nicht E1
(11)	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914	Nicht E1
ICTRP			
(12)	EUCTR2014-004482-24-SE	MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004482-24-SE	Nicht E5
(13)	EUCTR2015-003169-28-NO	Clinical study with cancer vaccine combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in malignant lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003169-28-NO	Nicht E1
(14)	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL"	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(15)	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013) (KEYNOTE-013). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953692	Nicht E2
(16)	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035	Nicht E2
(17)	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362997	Nicht E1
(18)	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042	Nicht E2
(19)	NCT02501473	Study of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab In Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501473	Nicht E1
(20)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E1
(21)	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665650	Nicht E2
(22)	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	Nicht E1
(23)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(24)	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875067	Nicht E2
(25)	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Nicht E1
(26)	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981914	Nicht E1
(27)	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035331	Nicht E1
EU-CTR			
(28)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24	Nicht E5
(29)	2015-003169-28	Open Label, Phase II, Study: Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Patients with Stage III/IV Untreated and Relapsed Follicular Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28	Nicht E1
(30)	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Nicht E1
(31)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(32)	2015-005382-23	Phase 1/2 Study Of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab In Patients With Follicular Non-Hodgkin?s Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23	Nicht E1
PharmNet.Bund			
(33)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(34)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(35)	2012-004907-10	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(36)	2014-000185-22	A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(37)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(38)	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(39)	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(40)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(41)	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(42)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) - Phase-II-Studie zu MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit einem rezidivierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(43)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(44)	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(45)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(46)	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safetyand Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients withHepatic-Dominant Ocular Melanoma. - Eine randomisierte, kontrollierte, Phase 3 Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der Melphalan/HDS Behandlung bei Patienten mit hepatisch-dominantem okulärem Melanom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(47)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(48)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-119). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(49)	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(50)	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(51)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(52)	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(53)	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE - 180). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(54)	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(55)	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus that have Progressed after First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(56)	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185). - Phase-III-Studie zu Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) beim neu diagnostizierten und nicht vorbehandelten multiplen Myelom (KEYNOTE 185). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(57)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for theTreatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(58)	2015-003338-29	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects with Advanced Recurrent Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(59)	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(60)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(61)	2015-004566-28	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-224). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(62)	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(63)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(64)	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(65)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(66)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(67)	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(68)	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) - Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapie im Vergleich mit Placebo plus Chemotherapie beim nicht vorbehandelten lokal rezidivierten inoperablen oder metastasierten dreifach negativen Mammakarzinom (KEYNOTE-355). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(69)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	11	10 (Nr. 1-10)	1
ICTRP	16	15 (Nr. 11-25)	1
EU-CTR	5	4 (Nr. 26-29)	1
PhamNet.Bund	37	36 (Nr. 30-65)	1
Summe	69	65	4

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013)(KEYNOTE-013). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953692	Nicht E2
(2)	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035	Nicht E2
(3)	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997	Nicht E1
(4)	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	Nicht E2
(5)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E1
(6)	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665650	Nicht E2
(7)	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(8)	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875067	Nicht E2
(9)	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Nicht E1
(10)	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981914	Nicht E1
ICTRP			
(11)	EUCTR2015-003169-28-NO	Clinical study with cancer vaccine combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in malignant lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003169-28-NO	Nicht E1
(12)	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL"	Nicht E1
(13)	NCT01953692	A Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Blood Cancers (MK-3475-013) (KEYNOTE-013). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953692	Nicht E2
(14)	NCT02362035	ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362035	Nicht E2
(15)	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362997	Nicht E1
(16)	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(17)	NCT02501473	Study of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab In Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501473	Nicht E1
(18)	NCT02595866	Pembrolizumab in Treating Patients With HIV and Relapsed, Refractory, or Disseminated Malignant Neoplasms. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E1
(19)	NCT02665650	Study of the Combination of AFM13 and Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665650	Nicht E2
(20)	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	Nicht E1
(21)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	Nicht E1
(22)	NCT02875067	Safety & Efficacy Study of Combination of Pembrolizumab and Lenalidomide, in Patients With Relapsed Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875067	Nicht E2
(23)	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Nicht E1
(24)	NCT02981914	Pilot Study of Pembrolizumab Treatment for Disease Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981914	Nicht E1
(25)	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03035331	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
EU-CTR			
(26)	2015-003169-28	Open Label, Phase II, Study: Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Patients with Stage III/IV Untreated and Relapsed Follicular Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28	Nicht E1
(27)	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Nicht E1
(28)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1
(29)	2015-005382-23	Phase 1/2 Study Of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab In Patients With Follicular Non-Hodgkin?s Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23	Nicht E1
PharmNet.Bund			
(30)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(31)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(32)	2012-004907-10	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(33)	2014-000185-22	A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(34)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(35)	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(36)	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(37)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(38)	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(39)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(40)	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(41)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(42)	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safetyand Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients withHepatic-Dominant Ocular Melanoma. - Eine randomisierte, kontrollierte, Phase 3 Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der Melphalan/HDS Behandlung bei Patienten mit hepatisch-dominantem okulärem Melanom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(43)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(44)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-119). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(45)	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(46)	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(47)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(48)	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(49)	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE - 180). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(50)	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(51)	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus that have Progressed after First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(52)	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185). - Phase-III-Studie zu Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) beim neu diagnostizierten und nicht vorbehandelten multiplen Myelom (KEYNOTE 185). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(53)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for theTreatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(54)	2015-003338-29	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects with Advanced Recurrent Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(55)	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(56)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(57)	2015-004566-28	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-224). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(58)	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(59)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(60)	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(61)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(62)	2016-000588-17	A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(63)	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(64)	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) - Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapie im Vergleich mit Placebo plus Chemotherapie beim nicht vorbehandelten lokal rezidivierten inoperablen oder metastasierten dreifach negativen Mammakarzinom (KEYNOTE-355). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(65)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	75	75 (Nr. 66-140)	0
ICTRP	78	78 (Nr. 141-218)	0
EU-CTR	27	26 (Nr. 219-244)	1
PhamNet.Bund	10	9 (Nr. 245-253)	1
Summe	190	188	2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
ClinicalTrials.gov			
(66)	NCT00051597	A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597	Nicht E1
(67)	NCT00079755	Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755	Nicht E1
(68)	NCT00284804	A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804	Nicht E1
(69)	NCT00337194	SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194	Nicht E1
(70)	NCT00430846	Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846	Nicht E1
(71)	NCT00649584	A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584	Nicht E1
(72)	NCT00848926	A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926	Nicht E1
(73)	NCT00947856	A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(74)	NCT01026233	Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233	Nicht E1
(75)	NCT01026415	Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415	Nicht E1
(76)	NCT01060904	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904	Nicht E1
(77)	NCT01100502	A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502	Nicht E1
(78)	NCT01196208	A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208	Nicht E5
(79)	NCT01393717	Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393717	Nicht E1
(80)	NCT01476410	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410	Nicht E1
(81)	NCT01492088	Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088	Nicht E1
(82)	NCT01508312	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312	Nicht E1
(83)	NCT01534078	Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078	Nicht E1
(84)	NCT01569204	Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(85)	NCT01578967	Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967	Nicht E1
(86)	NCT01596218	Brentuximab Vedotin for Steroid Refractory GvHD. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596218	Nicht E1
(87)	NCT01620229	Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229	Nicht E5
(88)	NCT01657331	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331	Nicht E1
(89)	NCT01703949	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949	Nicht E5
(90)	NCT01712490	Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490	Nicht E1
(91)	NCT01716806	A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806	Nicht E1
(92)	NCT01771107	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107	Nicht E1
(93)	NCT01780662	Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662	Nicht E1
(94)	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	Nicht E1
(95)	NCT01830777	Brentuximab Vedotin + Chemo for AML. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830777	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(96)	NCT01868451	Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451	Nicht E1
(97)	NCT01874054	Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054	Nicht E1
(98)	NCT01896999	Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999	Nicht E5
(99)	NCT01900496	Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496	Nicht E1
(100)	NCT01902160	Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160	Nicht E5
(101)	NCT01920932	Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932	Nicht E1
(102)	NCT01950364	A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364	Nicht E1
(103)	NCT01990534	A Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534	Nicht E1
(104)	NCT02098512	Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512	Nicht E1
(105)	NCT02139592	Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(106)	NCT02164006	Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006	Nicht E1
(107)	NCT02166463	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463	Nicht E1
(108)	NCT02169505	Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505	Nicht E5
(109)	NCT02191930	Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930	Nicht E1
(110)	NCT02227199	Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199	Nicht E1
(111)	NCT02227433	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433	Nicht E1
(112)	NCT02243436	Evaluation Study of Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory HL. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243436	Nicht E1
(113)	NCT02244021	A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021	Nicht E1
(114)	NCT02254239	Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239	Nicht E1
(115)	NCT02275598	Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(116)	NCT02280785	To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280785	Nicht E1
(117)	NCT02280993	Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993	Nicht E1
(118)	NCT02292979	Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979	Nicht E1
(119)	NCT02298257	A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257	Nicht E1
(120)	NCT02298283	Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283	Nicht E1
(121)	NCT02398240	Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240	Nicht E1
(122)	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	Nicht E1
(123)	NCT02429375	Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375	Nicht E5
(124)	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	Nicht E2
(125)	NCT02467946	Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946	Nicht E1
(126)	NCT02499627	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(127)	NCT02505269	Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269	Nicht E1
(128)	NCT02567851	A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851	Nicht E1
(129)	NCT02572167	A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167	Nicht E1
(130)	NCT02661503	HD21 for Advanced Stages. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503	Nicht E1
(131)	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	Nicht E1
(132)	NCT02686346	Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346	Nicht E1
(133)	NCT02744612	Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Nicht E5
(134)	NCT02758717	Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717	Nicht E1
(135)	NCT02927769	A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769	Nicht E1
(136)	NCT02939014	Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939014	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(137)	NCT02979522	A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979522	Nicht E1
(138)	NCT03013933	Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013933	Nicht E5
(139)	NCT03049449	T Cells Expressing a Fully-Human Anti-CD30 Chimeric Antigen Receptor for Treating CD30-Expressing Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049449	Nicht E5
(140)	NCT03057795	Nivolumab and Brentuximab Vedotin After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057795	Nicht E5
ICTRP			
(141)	EUCTR2008-006034-10-DE	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-DE	Nicht E1
(142)	EUCTR2009-016947-20-FR	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016947-20-FR	Nicht E1
(143)	EUCTR2010-020363-21-FR	"An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR"	Nicht E5
(144)	EUCTR2011-001240-29-DE	Study of Brentuximab Vedotin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE	Nicht E1
(145)	EUCTR2011-005082-21-DE	Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005082-21-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(146)	EUCTR2012-000214-11-GB	A study of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma who are unsuitable for chemotherapy. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB	Nicht E1
(147)	EUCTR2012-002012-46-IT	A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT	Nicht E1
(148)	EUCTR2012-003097-45-NL	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-NL	Nicht E1
(149)	EUCTR2013-000182-37-FR	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED STUDY. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR	Nicht E1
(150)	EUCTR2013-000232-10-CZ	Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-CZ	Nicht E1
(151)	EUCTR2013-003934-33-IT	A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003934-33-IT	Nicht E1
(152)	EUCTR2014-000835-17-ES	PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000835-17-ES	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(153)	EUCTR2014-002722-13-FR	Study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-FR	Nicht E1
(154)	EUCTR2014-005130-55-DE	A study to improve the treatment in the first-line treatmend of advanced stage Hodgkin lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005130-55-DE	Nicht E1
(155)	JPRN-JapicCTI-111650	A Phase 1/2, Single-arm, Open-label Study of SGN-35 in Japanese Patients with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111650	Nicht E1
(156)	JPRN-JMA-IIA00229	Phase I clinical study of brentuximab vedotin(SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma (physician-led clinical study). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00229	Nicht E1
(157)	NCT00430846	Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00430846	Nicht E1
(158)	NCT00649584	A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649584	Nicht E1
(159)	NCT00947856	A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856	Nicht E2
(160)	NCT01026233	Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026233	Nicht E1
(161)	NCT01026415	Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026415	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(162)	NCT01060904	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060904	Nicht E1
(163)	NCT01393717	Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393717	Nicht E1
(164)	NCT01396070	Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With MF With Variable CD30 Expression Level. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070	Nicht E1
(165)	NCT01421667	A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421667	Nicht E1
(166)	NCT01476410	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476410	Nicht E1
(167)	NCT01508312	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508312	Nicht E1
(168)	NCT01534078	Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534078	Nicht E1
(169)	NCT01569204	Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569204	Nicht E1
(170)	NCT01578967	Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578967	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(171)	NCT01620229	Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620229	Nicht E5
(172)	NCT01657331	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657331	Nicht E1
(173)	NCT01703949	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949	Nicht E5
(174)	NCT01712490	Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490	Nicht E1
(175)	NCT01716806	A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716806	Nicht E1
(176)	NCT01771107	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771107	Nicht E1
(177)	NCT01780662	Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780662	Nicht E1
(178)	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037	Nicht E1
(179)	NCT01868451	Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868451	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(180)	NCT01874054	Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874054	Nicht E1
(181)	NCT01896999	Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999	Nicht E5
(182)	NCT01900496	Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900496	Nicht E1
(183)	NCT01902160	Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902160	Nicht E5
(184)	NCT01920932	Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920932	Nicht E1
(185)	NCT01950364	A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950364	Nicht E1
(186)	NCT02098512	Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098512	Nicht E1
(187)	NCT02139592	Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139592	Nicht E1
(188)	NCT02164006	Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164006	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(189)	NCT02166463	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463	Nicht E1
(190)	NCT02169505	Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169505	Nicht E5
(191)	NCT02191930	Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191930	Nicht E1
(192)	NCT02227199	Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199	Nicht E1
(193)	NCT02227433	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227433	Nicht E1
(194)	NCT02244021	A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244021	Nicht E1
(195)	NCT02254239	Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254239	Nicht E1
(196)	NCT02275598	Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275598	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(197)	NCT02280785	To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280785	Nicht E1
(198)	NCT02292979	Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292979	Nicht E1
(199)	NCT02298257	A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298257	Nicht E1
(200)	NCT02298283	Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298283	Nicht E1
(201)	NCT02398240	Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398240	Nicht E1
(202)	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042	Nicht E1
(203)	NCT02429375	Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429375	Nicht E5
(204)	NCT02467946	Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02467946	Nicht E1
(205)	NCT02499627	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499627	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(206)	NCT02505269	Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505269	Nicht E1
(207)	NCT02572167	A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167	Nicht E1
(208)	NCT02581631	A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631	Nicht E1
(209)	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623920	Nicht E1
(210)	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	Nicht E1
(211)	NCT02686346	Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686346	Nicht E1
(212)	NCT02744612	Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612	Nicht E5
(213)	NCT02758717	Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717	Nicht E1
(214)	NCT02927769	A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(215)	NCT02939014	Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939014	Nicht E5
(216)	NCT02979522	A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979522	Nicht E1
(217)	NCT03013933	Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013933	Nicht E5
(218)	NCT03057795	Nivolumab and Brentuximab Vedotin After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03057795	Nicht E5
EU-CTR			
(219)	2008-006034-10	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10	Nicht E1
(220)	2009-016947-20	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of resid.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20	Nicht E1
(221)	2010-019932-11	Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11	Nicht E5
(222)	2010-020363-21	An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21	Nicht E5

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(223)	2010-024215-14	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024215-14	Nicht E1
(224)	2011-001240-29	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29	Nicht E1
(225)	2011-005450-60	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005450-60	Nicht E1
(226)	2012-000214-11	BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11	Nicht E1
(227)	2012-002012-46	A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46	Nicht E1
(228)	2012-002751-42	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002751-42	Nicht E1
(229)	2012-003097-45	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45	Nicht E1
(230)	2013-000182-37	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(231)	2013-000232-10	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10	Nicht E1
(232)	2013-000256-18	A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18	Nicht E1
(233)	2013-003934-33	A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33	Nicht E1
(234)	2013-003990-89	Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial –. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003990-89	Nicht E1
(235)	2014-000835-17	PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17	Nicht E1
(236)	2014-002722-13	Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13	Nicht E1
(237)	2014-004036-19	GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19	Nicht E2
(238)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(239)	2014-005130-55	HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55	Nicht E1
(240)	2015-001671-51	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51	Nicht E1
(241)	2015-003286-28	A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28	Nicht E1
(242)	2015-004112-38	An Open-Label Study of Brentuximab Vedotin+Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Patients With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004112-38	Nicht E1
(243)	2015-004741-54	A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54	Nicht E1
(244)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12	Nicht E1
PharmNet.Bund			
(245)	2008-006034-10	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(246)	2009-016947-20	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(247)	2010-020363-21	An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma, or CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E5
(248)	2011-001240-29	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(249)	2013-000232-10	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy - Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(250)	2013-003990-89	Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma - a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial - - Brentuximab vedotin oder B-CAP in der Behandlung älterer Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms- Eine GHSG-NLG Phase II-Studie -. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1
(251)	2014-004036-19	GHSG-AFM13An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma - GHSG-AFM13Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase II Studie mit AFM13 bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Hodgkin Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel der Studie	Ausschluss-grund
(252)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) - Phase-II-Studie zu MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit einem rezidivierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E2
(253)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 29.03.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Nicht E1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-173 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-173 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 087

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Titel und Zusammenfassung**	
1	Titel Zusammenfassung	*Phase-II Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL* Offene, multizentrische, einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL. Im Rahmen dieser Studie wurden drei Patientenkohorten untersucht: • Kohorte 1: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV • Kohorte 2: Patienten, bei denen die Salvage-Chemotherapie versagte, keine auto-SZT in Frage kam und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV eintrat. • Kohorte 3: Patienten mit Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT und die nach der auto-SZT keine Therapie mit BV erhielten.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Obwohl 80 % der mit HL diagnostizierten Patienten geheilt werden können, besteht für Patienten, die nicht für eine Standardbehandlung in Frage kommen, ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Dies betrifft vor allem Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Die Standardbehandlung für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL ist eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer auto-SZT. Es gibt zwar einige Therapien, die bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL, die auf auto-SZT versagten, Wirksamkeit zeigen, allerdings liegt das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung stets unter 6 Monaten. Die Behandlungsoptionen für Patienten mit klassischem HL bei refraktärer Erkrankung bzw. einem weiteren Rezidiv nach BV sind sehr begrenzt. Einen einheitlichen Standard gibt es nicht. Demzufolge besteht für diese Patienten ein hoher medizinscher Bedarf.
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	**Einschlusskriterien** • Fähig und willig eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • Rezidivierendes oder refraktäres klassisches HL und eines der folgenden Kriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT sowie Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV(Kohorte 1) – Versagen einer Salvage-Chemotherapie, nicht infrage kommen einer auto-SZT und ein Rezidiv nach oder Therapieversagen unter anschließender Therapie mit BV (Kohorte 2) – Therapieversagen oder Krankheitsprogression nach auto-SZT und keine anschließende Therapie mit BV (Kohorte 3) • Vorliegen einer messbaren Erkrankung, definiert durch mindestens eine Läsion, die präzise in mindestens zwei Dimensionen eines Spiral-CT-Scans gemessen wurde. Der größte Durchmesser muss in der kleinsten Messung > 15 mm sein oder > 10 mm auf der kürzeren Achse • Vorliegen von Lymphknotengewebe für die Biomarker-Analyse • ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 • Adäquate Organfunktion definiert als: – Hämatologische Parameter: o Absolute Neutrophilenzahl: ≥ 1.000 /mcL o Thrombozyten ≥ 75.000 /mcL o Hämoglobin ≥ 8 g/dL – Nierenparameter: o Kreatinin ≤ 1,5, × Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder o Gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min für Personen mit Kreatininlevels > 1,5 × ULN – Leberparameter: o Gesamtbilirubin ≤ 1,5, × ULN oder Direkt Bilirubin ≤ ULN für Personen mit Gesamtbilirubin > 1,5 ULN o Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT): ≤ 2,5 × ULN oder o AST und ALT ≤ 5 × ULN für Personen mit Lebermetastasen – Gerinnungsparameter: o Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit ≤ 1,5 × ULN • Frauen im gebärfähigen Alter mit einer negativen Urin- und Serumschwangerschaft innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation (falls der Urintest positiv ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich) • Gebärfähige Frauen müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden • Zeugungsfähige Männer müssen gewillt sein eine empfohlene Methode der Verhütung zu verwenden **Ausschlusskriterien** • Aktueller Erhalt einer Prüfintervention oder Teilnahme in einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoffe oder Gerät innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. • Diagnose einer Immunsuppression oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder anderen Form von Immunsuppressionstherapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (der Gebrauch physiologischer Dosen von Kortikosteroiden kann nach Absprache mit dem Sponsor genehmigt werden). • Vorherige Therapie mit einem monoklonalen Antikörper innerhalb von 4 Wochen vor dem ersten Studientag oder keine Besserung von unerwünschten Ereignissen infolge einer Medikation die vor mehr als 4 Wochen verabreicht wurde. • Vorherige Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, oder Strahlenbehandlung innerhalb von 2 Wochen vor dem ersten Studientag, oder noch keine Besserung von unerwünschten Ereignissen infolge eines zuvor verabreichten Wirkstoffes. • Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in den letzten 5 Jahren (und keine GVHD Symptome). • Bekannte voranschreitende andere Malignitäten (Ausnahmen: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, oder lokales Zervixkarzinom die potentiell geheilt wurden.) • Klinisch aktive Beteiligung des zentralen Nervensystems. • Fortwährende Autoimmunerkrankung, die systemische Behandlung in den letzten 2 Jahren erforderte (Ersatztherapie wird nicht als Form der systemischen Behandlung erachtet). • Fortwährende nicht-infektiöse Pneumonitis. • Fortwährende Infektion, die intravenöse systemische Therapie erfordert. • Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund des Substanzmissbrauchs. • Schwangere oder stillende Frauen. • Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		anti-PD-L2, anti-CD137, oder anti-zytotoxisch T-Lymphozyt-assoziierter Antigen-4 (CTLA-4) Antikörper • Vorgeschichte mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) • Bekannte Hepatitis B oder Hepatitis C. • Patienten, die einen Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhielten.
4	Intervention	200 mg Pembrolizumab als 30-minütige intravenöse Infusion (Infusionsdauer darf zwischen 25 und 40 Minuten betragen) alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden Zyklus (aus administrativen Gründen kann die Behandlung bis zu 3 Tage vor bzw. nach dem 1. Tag des Zyklus verabreicht werden).
5	Ziele	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in allen 3 Kohorten
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Primäre Studienziele:</u> Gepoolt bzw. innerhalb jeder der 3 Studienkohorten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL: • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab. Innerhalb jeder der 3 Studienkohorten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL: • Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird. <u>Sekundäre Studienziele:</u> Innerhalb jeder der 3 Studienkohorten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL: • Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird; zusätzliche Beurteilung durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee unter Verwendung der 5-Punkt-Skala gemäß der Lugano-Klassifikation. • Beurteilung der kompletten Remission, die durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee und durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird; zusätzliche Beurteilung durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee unter Verwendung der 5-Punkt-Skala gemäß der Lugano-Klassifikation. • Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und der Dauer des Ansprechens durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review Komitee und durch einen Prüfarzt gemäß den IWG-Kriterien (Cheson 2007).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Beurteilung des Gesamtüberlebens. Explorative Studienziele: Innerhalb jeder der 3 Studienkohorten und potentiell gepoolt über alle Kohorten von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL: • Beurteilung der objektiven Ansprechrate, der kompletten Remission, des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und der Dauer des Ansprechens für Patienten, die nach einer dokumentierten Progression mit der Behandlung mit Pembrolizumab fortfahren. • Beurteilung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Pembrolizumab • Beurteilung der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 und EuroQoL-5D. • Fortführen der Beurteilung der Immunogenität von Pembrolizumab und der Exposition der vorgeschlagenen Dosis und Dosierungsschemata. • Vergleichen des Ausmaßes der PD-L1 Ausprägung in Tumorbiopsien vor Pembrolizumabgabe von Respondern und Nicht-Respondern von Pembrolizumab. • Beurteilung der Beziehung von potentiellen Biomarkern für die Wirksamkeit und der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab unter Verwendung von Lymphknotenbiopsien vor und nach Behandlung und Blutproben. • Beurteilung der Beziehung zwischen genetischen Variationen und Therapieansprechen. Unterschiede im menschlichen Genom werden im Zusammenhang mit den klinischen Daten, die in dieser Studie gesammelt wurden, analysiert.
7	Fallzahlbestimmung	Die geplante Fallzahl für die Primäranalyse beträgt 60 Patienten pro Kohorte, d.h. 180 Patienten insgesamt. Unter der Annahme, dass 5 % der Patienten nicht behandelt werden, müssen 190 Patienten eingeschlossen werden, um 180 Patienten für die Primäranalyse zur Verfügung zu haben. Für alle 3 Kohorten gibt es eine statistische Power von mindestens 93 % bei einem 1-seitigen alpha-level von 2,5 % und unter Verwendung eines Binomialtests um die Überlegenheit von MK-3475 gegenüber einer festgesetzten Kontrollrate von 20 % zu zeigen. Dies geschieht unter der Annahme, dass die zugrundeliegende objektive Ansprechrate von MK-3475 mindestens 40 % beträgt. Hierfür werden mindestens 16 Responder pro Kohorte benötigt. Wird innerhalb einer Kohorte eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimsanalyse durchgeführt, sinkt die statistische Power auf ungefähr 92 %. Die festgesetzte Kontrollrate von 20 % basiert auf historischen Daten vergangener Studien beim rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL vor der Zulassung von BV, in denen die Ansprechrate zwischen 18 und 53 % lag. Da diese Studie jedoch in einer Gruppe von Patienten stattfindet, bei denen BV erfolglos blieb, und da bis heute keine Daten bezüglich der objektiven Ansprechrate für solche Patienten vorliegt, werden, im Anbetracht dessen, dass alle eingeschlossenen Patienten zuvor bereits eine weitere erfolglose Therapie (BV) hatten, 20 % objektive Ansprechrate als eine konservative Kontrollrate angesehen.
8	Zuordnungsmethode	Aufgrund des offenen und einarmigen Studiendesigns liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Analysepopulation: Die primäre Analyse beruht auf der ASaT-Population, d.h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Weitere Wirksamkeitsanalysen werden im Full Analysis Set (FAS) durchgeführt, welche alle Personen umfasst, • die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben • für die eine Ausgangsbeurteilung der Erkrankung vorliegt • für die mindestens eine Beurteilung der Erkrankung nach der Anfangsbeurteilung vorliegt oder die die Studie wegen einer Progression der Erkrankung oder einem medikamentenbedingten unerwünschtem Ereignis nicht fortgesetzt haben. Primäre Zielkriterien: • Die Auswertung der Objektiven Ansprechrate erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee (Primäranalyse) gemäß IWG-Kriterien. Zur Analyse wird ein Binomialtest durchgeführt und mit einem 2-seitig exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson bestimmt. Sekundäre Zielkriterien: • Die Auswertung der Objektiven Ansprechrate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgt durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien und durch ein unabhängiges Review Komitee unter Verwendung der 5-Punkt-Skala gemäß der Lugano-Klassifikation. Zur Analyse wird ein Binomialtest durchgeführt und mit einem 2-seitig exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson bestimmt. • Die Auswertung der Kompletten Remission erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee und durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien. Zusätzlich erfolgt die Auswertung der Kompletten Remission durch ein unabhängiges Review Komitee unter Verwendung der 5-Punkt-Skala gemäß der Lugano-Klassifikation. Zur Analyse wird ein Binomialtest durchgeführt und mit einem 2-seitig exakten 95 %-KI nach Clopper-Pearson bestimmt. • Die Auswertung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee und durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien. Die Kurven für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und graphisch dargestellt. Für progrediente Patienten wird der Tag der Untersuchung bei der die Progression erkannt wurde als Tag der Progression verwendet. Todesereignisse werden immer als Progressionsereignis gewertet. • Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Review Komitee und durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der Kaplan-Maier-Methode geschätzt. Dauer des Ansprechens wird für Patienten ohne Tumorprogression und die am Tag der Analyse immer noch in der Studie sind, am Tag der letzten Untersuchung die kein Progressionsereignis zeigte, zensiert. Patienten, die eine andere Antitumortherapie erhalten werden von der Studie vor der Dokumentation der Progression entfernt. • Zur Analyse des Gesamtüberlebens werden die Ergebnisse einer Kaplan-Meier Überlebenszeitsanalyse verwendet. <u>Multiplizität:</u> Die falsch-positive Rate bei Testen des primären Endpunktes wird auf einem Level von .025 (1-seitig) kontrolliert. Da jede Kohorte unabhängig überprüft wird, sind keine weiteren Adjustierungen notwendig.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	a) In Studie aufgenommen: • Kohorte 1: 69 Patienten • Kohorte 2: 81 Patienten • Kohorte 3: 60 Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Behandlung erhalten: • Kohorte 1: 69 Patienten • Kohorte 2: 81 Patienten • Kohorte 3: 60 Patienten c) In primärer Analyse berücksichtigt: • Kohorte 1: 69 Patienten • Kohorte 2: 81 Patienten • Kohorte 3: 60 Patienten
13	Aufnahme / Rekrutierung	16. Juni 2015: Aufnahme des ersten Patienten in Kohorte 3 24. Juni 2015: Aufnahme des ersten Patienten in Kohorte 1 24. Juni 2015: Aufnahme des ersten Patienten in Kohorte 2 16. Dezember 2015: Aufnahme des letzten Patienten in Kohorte 2 08. Februar 2016: Aufnahme des letzten Patienten in Kohorte 1 02. März 2016: Aufnahme des letzten Patienten in Kohorte 3

a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)

ASaT: All Subjects as Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; ALT: Alanin-Aminotransferase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CT: Computed Tomography; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: Full Analysis Set; GVHD: Graft-versus-Host-Disease; HIV: Humaner Immundefizienz-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom; INR: International Normalized Ratio; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; ULN: Upper Limit of Normal.

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

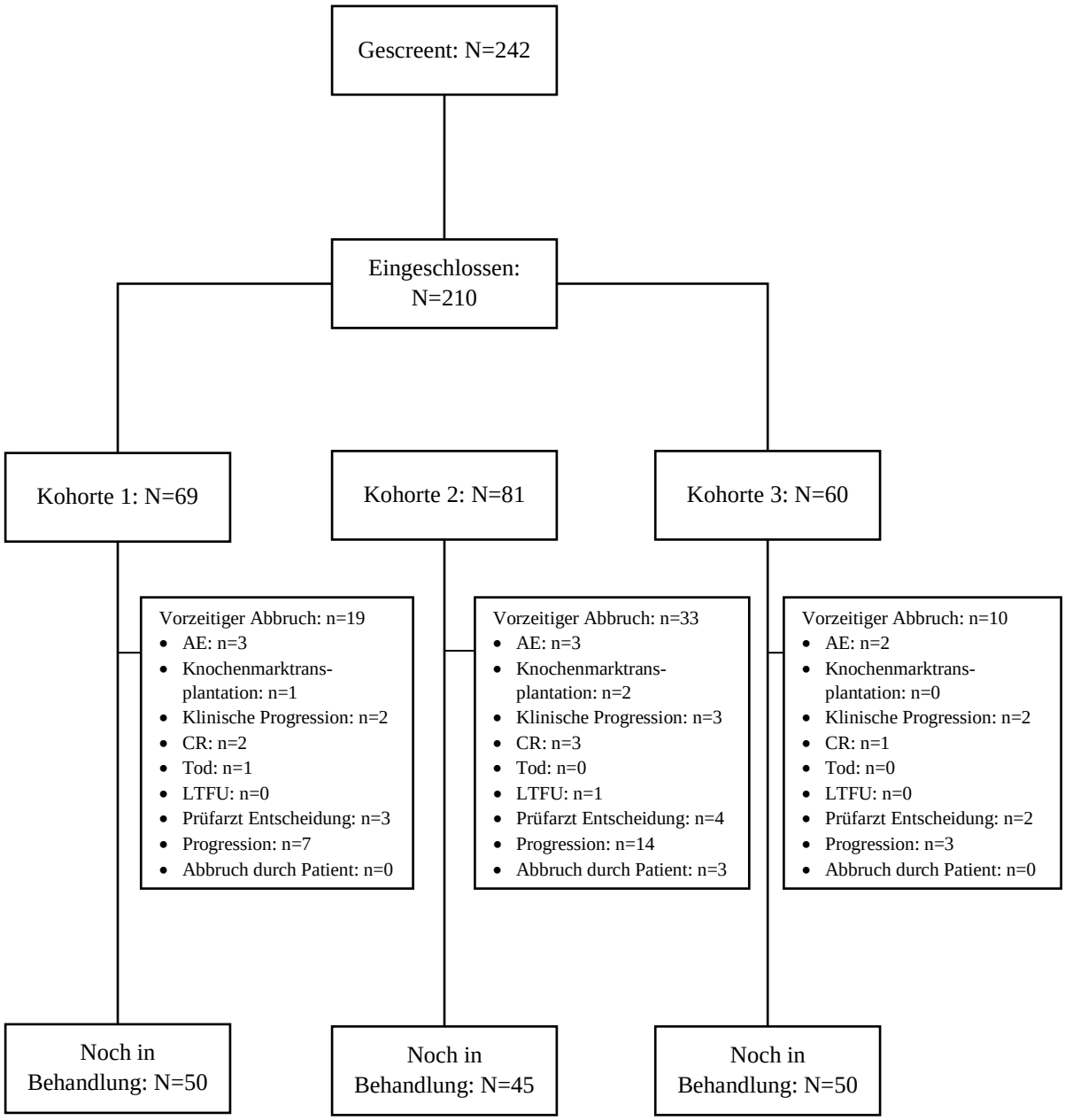


Abbildung 70: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 087

Tabelle 4-174 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Checkmate 205
Quelle: modifiziert nach (38)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Titel und Zusammenfassung**	
1	Titel Zusammenfassung	Offene, multizentrische, einarmige, nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL. Im Rahmen dieser Studie wurden drei Patientenkohorten untersucht: • Kohorte A: Patienten nach einer auto-SZT, die BV naiv sind. • Kohorte B: Patienten nach einer auto-SZT, die anschließend eine Behandlung mit BV erhalten haben. • Kohorte C: Patienten nach einer auto-SZT und nach einer BV Behandlung, die vor und/oder nach der auto-SZT stattgefunden haben kann.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Obwohl 80 % der mit HL diagnostizierten Patienten geheilt werden können, besteht für Patienten, die nicht für eine Standardbehandlung in Frage kommen, ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Dies betrifft vor allem Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Die Standardbehandlung für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL ist eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer auto-SZT. Es gibt zwar einige Therapien, die bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen HL, die auf auto-SZT versagten, Wirksamkeit zeigen, allerdings liegt das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung stets unter 6 Monaten. Die Behandlungsoptionen für Patienten mit klassischem HL bei refraktärer Erkrankung bzw. einem weiteren Rezidiv nach BV sind sehr begrenzt. Einen einheitlichen Standard gibt es nicht. Demzufolge besteht für diese Patienten ein hoher medizinischer Bedarf.
	Methoden	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	**Einschlusskriterien** • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre und unterschriebener Einverständniserklärung • Bestätigte Diagnose des klassischen HL nach Versagen einer auto-SZT oder nach Versagen einer auto-SZT und BV • Es muss mindestens eine Läsion > 15 mm (1,5 cm) als längster Durchmesser eines Schnittbildes gegeben sein. Diese muss messbar in 2 aufrechten Dimensionen des CT (oder MRT) und FDG- PET sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 • Patienten mussten zuvor eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer auto-SZT als Teil einer Salvage-Therapie gegen klassisches HL erhalten haben. **Einschlusskriterien für Kohorte A** Patienten mit klassischem HL nach einer gescheiterten auto-SZT (BV-naiv). Eins der folgenden Kriterien nach den 2007 IWG-Kriterien musste erfüllt werden: • Dokumentierte Abwesenheit einer CR nach 90 Tagen nach der letzten Stammzellinfusion oder • Dokumentierter Rückfall der Krankheit nach CR oder ein Fortschreiten der Krankheit nach PR oder stabiler Erkrankung. **Einschlusskriterien Kohorte B** Patienten mit klassischem HL, die nach einer gescheiterten auto-SZT eine Therapie mit dem Arzneimittel BV hatten. Eins der folgenden Kriterien nach den 2007 IWG-Kriterien musste erfüllt werden: • Dokumentiertes Versagen um wenigsten eine PR nach der letzten Behandlung zu erreichen • Dokumentierter Rückfall der Krankheit nach CR oder ein Fortschreiten der Krankheit nach PR oder stabiler Erkrankung. **Einschlusskriterien für Kohorte C** Patienten mit klassischem HL, die vor oder nach einer auto-SZT eine Therapie mit dem Arzneimittel BV hatten. Diese Kohorte C beinhaltet Patienten, die vorher eine initiale Therapie oder eine Salvage-Therapie mit BV hatten und deren spätere auto-SZT scheiterte. Oder Patienten mit einem Versagen der auto-SZT mit nachfolgender BV Therapie. Oder Patienten, die vor und nach der auto-SZT BV erhielten. Gleichzeitig musste eins der drei folgenden Kriterien nach den 2007 IWG-Kriterien erfüllt werden: • Dokumentierte Abwesenheit einer CR nach 90 Tagen nach der letzten Stammzellinfusion oder • Dokumentiertes Versagen um wenigstens eine PR nach der letzten Chemotherapie oder Bestrahlung zu erreichen • Dokumentierter Rückfall der Krankheit nach CR oder ein Fortschreiten der Krankheit nach PR oder stabiler Erkrankung. • Eine zurückliegende pulmonale Toxizität der Lunge bedingt durch eine Chemotherapie oder Bestrahlung erfordert eine Bestätigung der Lungenkapazität gegen Kohlenmonoxid von über 60% (angepasst an das Hämoglobin) mit einem Lungenfunktionstest vor der Studie. • Die Vorlage von Tumorgewebe (mit Formaldehyd fixiert und in Paraffin eingebettet (FFPE als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorgewebestück oder 10 saubere Schnitte) für eine Biopsie, die während des Screenings durchgeführt wurde oder die Vorlage von archiviertem Tumorgewebe von einer zurückliegenden Biopsie war zwingend notwendig. **Ausschlusskriterien** • Bekanntes ZNS-Lymphom oder noduläres lymphozyten-prädominanten HL. • Aktive interstitielle Pneumonitis • Aktive, bekannte oder erwartete Autoimmunerkrankung. (Patienten mit Vitiligo, Typ-I-Diabetes, bleibende Hypothyreose bedingt durch eine Autoimmunreaktion die nur Hormonersatz erfordert, Psoriasis ohne systemische Behandlung, Patienten mit Zuständen, bei denen nicht erwartet wird, dass in Abwesenheit eines externen Triggers ein Wiederaufflammen entsteht, dürfen in die Studie mit aufgenommen werden.) • Ein Zustand, der eine systematische Behandlung mit Cortison (> 10 mg Prednisolon-Äquivalent täglich) oder eine immunsuppressive Medikation innerhalb der 14-tägigen Arzneimittelgabe erfordert. Inhalierte oder topische Steroide oder Nebennierenersatzpräparate > 10 mg Prednisolon-Äquivalent täglich sind erlaubt in Abwesenheit einer aktiven Autoimmunkrankheit. Patienten mit einer der folgenden früheren Behandlungen werden ausgeschlossen: • Patienten, die BV vor der auto-SZT erhalten haben, wurden nicht in die Kohorte A und B aufgenommen. • Chemotherapie in den letzten vier Wochen, Nitrosoharnstoffverbindungen in den letzten sechs Wochen, Antitumor-Antikörper in den letzten vier Wochen, radiologische oder toxische Immunkonjugate (BV ausgeschlossen) in den letzten zehn Wochen und BV in den letzten vier Wochen oder eine schwere Operation bis zu zwei Wochen vor der ersten Gabe des Studienarzneimittels. • Carmustine (BCNU) $\geq$ 600 mg/m^2 als Teil des Konditionierungsregimes vor der Transplantation erhalten. • Vorhergehende Bestrahlung in den letzten drei Wochen oder Bestrahlung der Brust $\leq$ 24 Wochen vor der ersten Gabe des Studienarzneimittels • Vorbehandlung mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, oder anti-zytotoxisch T-Lymphozyt-assozierter Antigen-4 (CTLA-4) Antikörper • Vorangegangene allo-SZT
4	Intervention	Nivolumab 3 mg/kg KG als 60-minütige intravenöse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Infusion alle 2 Wochen an Tag 1 eines jeden Zyklus (zwischen aufeinanderfolgenden Dosen dürfen nicht weniger als 12 Tage liegen bzw. kann die Behandlung bis zu 3 Tage nach dem 1.Tag des Zyklus verabreicht werden).
5	Ziele	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in allen 3 Kohorten
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<u>Primäre Studienziele:</u> • Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die durch ein unabhängiges, radiologisches Review Komitee gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird. <u>Sekundäre Studienziele:</u> • Beurteilung der Dauer des Ansprechens durch ein unabhängiges, radiologisches Review Komitee und durch einen Prüfarzt gemäß den IWG-Kriterien (Cheson 2007). • Beurteilung der objektiven Ansprechrate, die durch einen Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird • Beurteilung der kompletten Remission und der Dauer der kompletten Remission, die durch ein unabhängiges, radiologisches Review Komitee gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird. • Beurteilung der partiellen Remission und der Dauer der partiellen Remission, die durch ein unabhängiges, radiologisches Review Komitee gemäß IWG-Kriterien (Cheson 2007) erhoben wird. <u>Explorative Studienziele:</u> • Beurteilung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung durch ein unabhängiges, radiologisches Review Komitee gemäß den IWG-Kriterien (Cheson 2007). • Beurteilung des Gesamtüberlebens. • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab. • Es wird die Assoziation zwischen Biomarker im peripheren Blut und im Tumorgewebe, wie die Ausschüttung des Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) mit dazugehörender Sicherheit und Wirksamkeit bestimmt. Zur Bestimmung der Anwesenheit von Antikörpern (Antiarzneimittelantikörper, ADA) wird in den entnommenen Blutproben das validierte Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) verwendet. Weiterhin wurde die Anwesenheit von neutralisieren Antikörper in positiven ADA-Blutproben mit der validierten zellbasierten funktionalen Assay evaluiert. • Es wird die Pharmakologie (PK) von Nivolumab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beschrieben und der Zusammenhang des Ansprechverhaltens erforscht. Das Kriterium für das Qualitätskontrolle-Assay für die Genauigkeit ist ± 20 % nominal und für Präzision < 20 % • Es wird die Immunogenität der Nivolumab-Monotherapie beschrieben. • Es wird die allgemeine Lebensqualität als EuroQoL mit Hilfe des standardisierten EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Die spezifische Lebensqualität wird mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen für Krebs ermittelt. Es wird die Änderung des Medians vs. Baseline in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bestimmt. • Es wird die pharmakodynamische Aktivität von Nivolumab als Monotherapie im peripheren Blut und im Tumorgewebe mit der Durchflusszytometrie durchgeführt. Es wird eine Immunhistochemie (IHC), eine lösliche Faktorenanalyse und eine Genexpression (Microarray Technologie, Quantitative Reverse-Transkription Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) evaluiert. • Für die Kohorte C: Evaluation des Risiko-Nutzens durch die Unterbrechung des Zeitplans mit dem Studienarzneimittel für Patienten, die eine komplette Remission von einem Jahr haben.
7	Fallzahlbestimmung	Die Kohorte A (BV naiv) sollte n = 60 Patienten und die Kohorte B mit Behandlung von Brentuximab Vedotin nach Versagen einer auto-SZT sollte n = 60 Patienten umfassen. Die Kohorte C mit Behandlung von BV vor oder nach einer auto-SZT sollte n = 100 Patienten umfassen. Die Fallzahlen von Kohorte A und B wurden aufgrund von zwei Erwägungen bestimmt: Es sollte die Möglichkeit gegeben sein, ein Konfidenzintervall zu erzeugen, das in der Lage war, eine Objektive Ansprechrate von 20 % zu inkludieren, welches nicht als klinisch relevant angesehen wurde und genügend Informationen liefert, um das Sicherheitsprofil zu verstehen. Unter der Annahme der wahren Objektiven Ansprechrate von 40 % hat Kohorte A oder B jeweils eine Power von 93 %, um die Nullhypothese zu verwerfen. Die Fallzahl von Kohorte C wurde empirisch bestimmt, um ein ausgedehnteres Assessment vom Nutzen-Risiko Profil von Nivolumab durch Beobachtung von weniger üblichen sicherheitsrelevanten Ereignissen zu erhalten. **Abbruchregelung:** Für die Kohorten A und B wurde die Behandlung von Patienten mit Nivolumab so lange fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen. Für die Kohorte C galten zusätzlich noch folgende Regeln:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Kohorte C mit kompletter Remission für ein Jahr hatte eine andere zeitliche Festsetzung mit Follow-up. Dieses Follow-up konnte max. zwei Jahre nach der letzten Arzneimittelbehandlung sein und es gab die Möglichkeit der Wiederaufnahme der Arzneimittelgabe bei Krankheitsrückfällen innerhalb der zwei Jahre des Follow-ups. Wenn mehr als zwei Jahre ohne Krankheitsrückfall für die Patienten der Kohorte C verstrichen waren, erreichten diese die Überlebens-Follow-up-Phase.
8	Zuordnungsmethode	Aufgrund des offenen und einarmigen Studiendesigns liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Die primäre statistische Analyse wird für jede Kohorte einzeln durchgeführt und Patienten werden in die Kohorten solange aufgenommen, bis die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up erreicht ist nach dem Prinzip LPFT. Kontinuierliche Variablen werden mit deskriptiver Statistik beschrieben und berechnet, wie Median, Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung. Kategorisierte Variablen werden in Prozent und als Häufigkeit dargestellt. **Primärer Endpunkt:** Objektive Ansprechrate durch ein unabhängiges radiologisches Review Komitee gemäß IWG-Kriterien (2007): Es wurde festgelegt, die binominale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95 %-KI nach der Clopper-Person-Methode. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn der untere Grenzwert von zweiseitigen 95 %-KI größer als 20 % ist. Das beste Ansprechen wurde für jede Behandlungsgruppe nach der Ansprechkategorie dargestellt. **Sekundäre Endpunkte:** • Komplette und partielle Remission durch ein unabhängige radiologische Review Komitee und die Objektiven Ansprechrate durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien (2007): Es wurde festgelegt, die binominale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95 %-KI nach der Clopper-Person Methode. Die komplette Remission und die partielle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Remission nach Vorgaben des Prüfarztes werden genauso bestimmt. • Dauer des Ansprechens durch ein unabhängiges radiologisches Review Komitee, die Dauer der kompletten und partiellen Remission durch ein unabhängiges Review Komitee und Dauer des Ansprechens durch einen Prüfarzt: • Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Produkt-Limit Methode verwendet. Der Median von jedem Endpunkt, das korrespondierende zweiseitige 95 %-KI und die Spannweite werden dargestellt. Die Dauer der kompletten und partiellen Remission durch den Prüfarzt wird genauso bestimmt. **Explorative Endpunkte:** • Für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung durch ein unabhängiges Review Komitee und das Gesamtüberleben: Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Produkt-Limit-Methode verwendet. Der Medianwert (mit zweiseitigem 95 %-KI nach einer log-log-Transformation nach der Brookmeyer und Crowley Methode) und die Rate zu einem festen Zeitpunkt im sechsten Monat werden nach Kaplan-Meier (mit 95 %-KI nach der Greenwood Formel) errechnet. Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung durch den Prüfarzt wird genauso bestimmt.
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient, die erste Behandlung (FPFT) der Kohorte A: 19.09.2014 Der erste Patient, die erste Behandlung (FPFT) der Kohorte B: 26.08.2014 Der erste Patient, die erste Behandlung (FPFT) der Kohorte C: 13.02.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung der Kohorte A: 06.08.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung der Kohorte B: 20.02.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung der Kohorte C: 15.09.2015 Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) von der Kohorte A am 06.05.2016 vor.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) von der Kohorte B am 14.03.2016 vor. Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) von der Kohorte C am 14.03.2016 vor.

a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/**)**

ADA: Antiarzneimittelantikörper; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; BCNU: Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea; BV: Brentuximab Vedotin; CR: Complete Remission; CT: Computed Tomography; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; ECLIA: Elektrochemilumineszenz-Immunoassay; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FDG: Fluordesoxyglucose; FFPE: Formalin-fixed paraffin-embedded; FPFT: First Patient First Treatment; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemie; IWG: International Working Group; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; LPLV: Last Patient Last Visit; mg: Milligramm; MRT: Magnetresonanztomographie; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partial Remission; RT-PCR: Reverse-Transkription Polymerase-Kettenreaktion; ZNS: Zentrales Nervensystem.

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

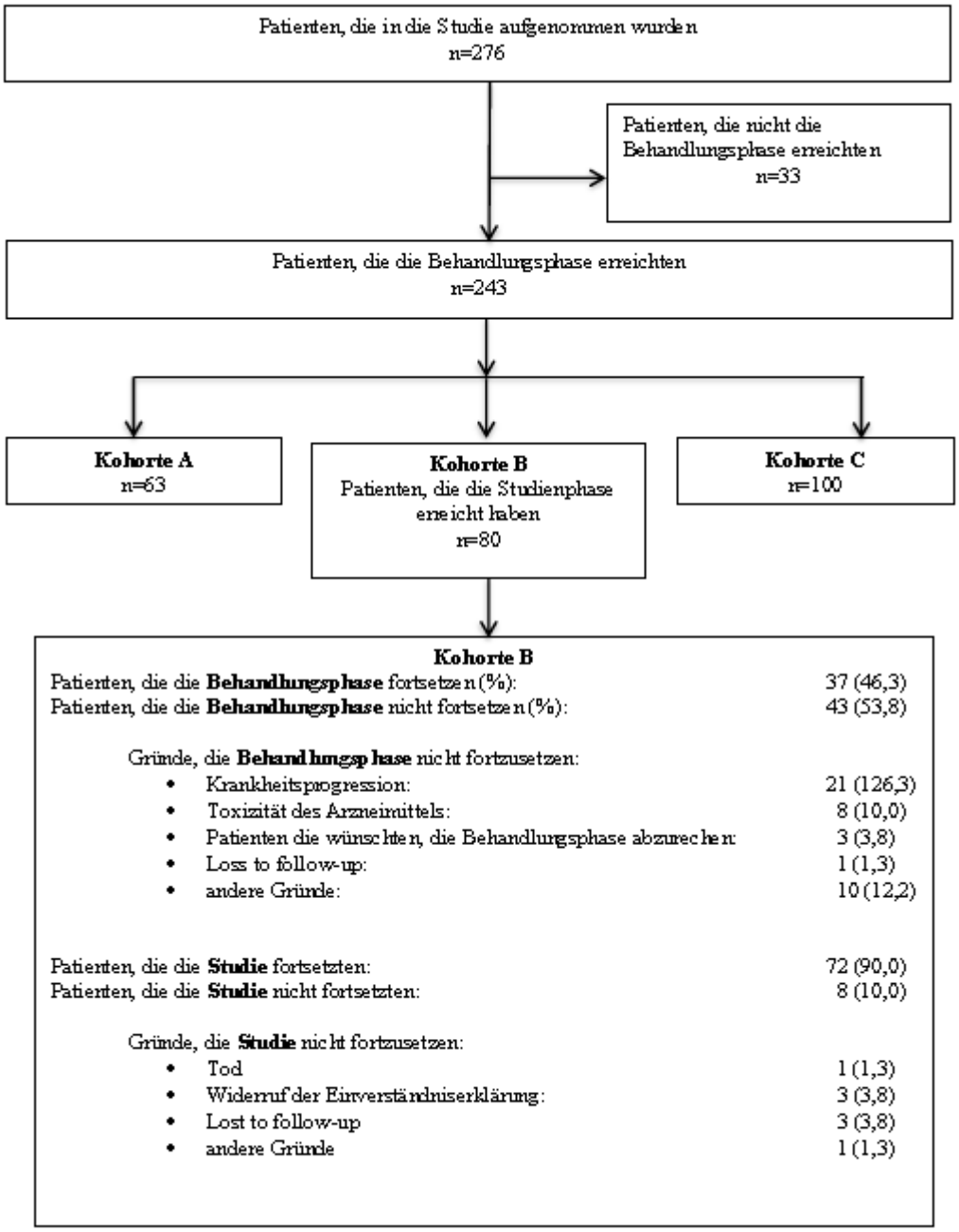


Abbildung 71: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie Checkmate 205
Quelle: modifiziert nach (38)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 087

Studie: KEYNOTE 087

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 087 (P087V01): A Phase II Clinical Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) 2016.	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie KEYNOTE 087 ist eine nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 087 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Checkmate 205

Studie: Checkmate 205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
European Medicines Agency (EMA). CHMP variation assessment report. OPDIVO (Nivolumab) - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0012.2016.	A
Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(9):1283-94.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Checkmate 205 ist eine nicht randomisierte Phase-II-Kohortenstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie Checkmate 205 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: