

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes
Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	43
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	45
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	67
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	68
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	68
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	69
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	78
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	83
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	98
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.3.2	Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen.....	115
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	163
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	193
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	219
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	231
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	231
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	231
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	233
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	234
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	234
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	234
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	235
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	235
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	237
4.7	Referenzliste.....	237
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		241

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	249
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	255
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	259
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	305
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	332

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT	35
Tabelle 4-4: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 052	47
Tabelle 4-5: Übersicht Subgruppenanalysen für die Studie zum zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 052)	51
Tabelle 4-6: Übersicht publizierter Subgruppenanalysen für die Studien zur zVT	52
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	65
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	69

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	70
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen.....	81
Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen	82
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	84
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	88
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie KEYNOTE 052 – weitere Untersuchungen	90
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen.....	93
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	98
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	102
Tabelle 4-39: Ergebnisse für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.016) – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-40: Ergebnisse für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	107

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik - weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-52: Analysepopulationen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik.....	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (10 Punkte) basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (10 Punkte) basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	138
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-59: Analysepopulationen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität	142

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	144
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	162
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	164
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	175
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	178
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	180
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	182

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studien mit der zVT nach Preferred Terms – weitere Untersuchungen	191
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	194
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen	195
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	195
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	196
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	198
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	199
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	200
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	201
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	202
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	206

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	207
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	208
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	209
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	210
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (7 Punkte) des EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	213
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	215
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	216
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	217
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT– weitere Untersuchungen	219
Tabelle 4-103: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 052	220
Tabelle 4-104: Übersicht der Ergebnisse zu Studien mit der zVT.....	226
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	233
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 052 (TREND Statement).....	305
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt et al. 2001 (TREND Statement).....	313
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carles et al. 2000 (TREND Statement).....	316

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Linardou 2004 (TREND Statement).....	318
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie De Santis et al 2012 (CONSORT Statement).....	322
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sella et Kovel 2012 (TREND Statement).....	326
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kim et al. 2015 (TREND Statement).....	329
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie KEYNOTE 052	333
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Bellmunt et al. 2001	341
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Carles et al. 2000	345
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Linardou et al. 2004.....	350
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie De Santis et al. 2012 (EORTC)	356
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Sella et Kovel 2012	362
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Kim et al. 2015	368

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	66
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT	80
Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	105
Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	106
Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	108
Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	109
Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Dauer des Ansprechens ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	112
Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Dauer des Ansprechens ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	113
Abbildung 11: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	120
Abbildung 12: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	121
Abbildung 13: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	122
Abbildung 14: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	123

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	124
Abbildung 16: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	125
Abbildung 17: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	126
Abbildung 18: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	127
Abbildung 19: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	128
Abbildung 20: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	129
Abbildung 21: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	130
Abbildung 22: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	131
Abbildung 23: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	132
Abbildung 24: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	133
Abbildung 25: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	134
Abbildung 26: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	135
Abbildung 27: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	136
Abbildung 28: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	137

Abbildung 29: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	145
Abbildung 30: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	146
Abbildung 31: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	147
Abbildung 32: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	148
Abbildung 33: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	149
Abbildung 34: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	150
Abbildung 35: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	151
Abbildung 36: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	152
Abbildung 37: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	153
Abbildung 38: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	154
Abbildung 39: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen.....	155
Abbildung 40: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen.....	156
Abbildung 41: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	157

Abbildung 42: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	158
Abbildung 43: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	159
Abbildung 44: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	160
Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	167
Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	168
Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	169
Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	170
Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	171
Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	172
Abbildung 51: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	173
Abbildung 52: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	174
Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	185
Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	186
Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	187

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	188
Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen	189
Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen	190
Abbildung 59 (Anhang): Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 052 (31).....	312
Abbildung 60 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Bellmunt et al. 2001 (20).....	315
Abbildung 61 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Carles et al. 2000 (21)	317
Abbildung 62 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Linardou et al. 2004 (24).....	321
Abbildung 63 (Anhang): Flow-Chart für die Studie De Santis et al. 2012 (17)	325
Abbildung 64 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Sella et Kovel 2012 (25).....	328
Abbildung 65 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Kim et al. 2015 (23).....	331

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APaT	All Patients as Treated
APT	All Patients Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabin+Cisplatin
GC-S	Gemcitabin+Split-Dosis Cisplatin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
M-CAVI	Carboplatin+Methotrexate+Vinblastin
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MVAC	Methotrexat+Vinblastin+Doxorubicin+Cisplatin
NB	Nicht berichtet
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NYHA	New York Heart Association
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Zeit bis zum Fortschreiten (Time to Progression)
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Die Konkretisierung der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin.

Entsprechend dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) soll durch die offene Formulierung „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ ohne den Hinweis auf den Zulassungsstatus sowohl die vorliegende Evidenz als auch die in der Versorgung bestehende Diskrepanz zwischen zugelassenen und verwendeten Arzneimitteln im geplanten Anwendungsgebiet berücksichtigt werden. Der G-BA führte im Beratungsgespräch hierzu weiter aus, dass für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, in den Leitlinien die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Daher erfolgt im vorliegenden Dossier die Konkretisierung der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin.

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

Da für Pembrolizumab ausschließlich die einarmige Studie KEYNOTE 052 in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet vorliegt, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator durchgeführt werden. Stattdessen werden die Studienergebnisse der KEYNOTE 052 den Studienergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) deskriptiv gegenübergestellt. Somit erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Grundlage der zurzeit besten verfügbaren Evidenz. Für diese Gegenüberstellung wurden vier einarmige Studien sowie ein Studienarm aus einer randomisierten Studie und eine retrospektive Studie identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folglich wurde für die vorliegende Nutzenbewertung sowohl nach direkt vergleichenden Studien von Pembrolizumab mit der zVT als auch nach Studien zur Durchführung einer deskriptiven Gegenüberstellung von Pembrolizumab vs. der zVT gesucht.

Die Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich waren wie folgt:

- Erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind,
- Prüflintervention: Monotherapie mit Pembrolizumab,
- Vergleichsintervention: Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin,
- Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV berichten,
- Verfügbarkeit eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister.

Die Einschlusskriterien für die deskriptive Gegenüberstellung von Pembrolizumab vs. der zVT unterscheiden sich hinsichtlich der Wahl des Studientyps von jenen des direkten Vergleichs. In diesen Suchen wurden neben RCT auch nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien sowie retrospektive Studien berücksichtigt. In der Suche für das zu bewertende Arzneimittel wurden alle Studien eingeschlossen, die eine Monotherapie mit Pembrolizumab in dem vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchten. In der Suche für die zVT wurden alle Studien eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin in dem vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchten.

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

Die Beschreibung der Designs und der Methodiken der eingeschlossenen randomisierten Interventionsstudien erfolgt mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14). Die Beschreibung der Designs und der Methodiken der eingeschlossenen nicht-randomisierten Interventionsstudien erfolgt mit Hilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements (Items 1 bis 13). Falls verfügbar, werden als primäre Informationsquelle die Studienberichte/-protokolle betrachtet. Es erfolgt ein Abgleich mit weiteren vorhandenen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen und Dokumente der Zulassungsbehörden [z. B. European Public Assessment Report (EPAR)]). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und den weiteren vorhandenen Dokumenten werden diese dargestellt. Die CONSORT- und TREND-Statements inkl. Patientenfluss sind im Anhang 4-E hinterlegt.

Da ausschließlich einzelne Studienarme bzw. nicht-randomisierte Studien für die vorliegende Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf

Studienebene vorliegt, 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 relevanten Verzerrungen vorliegen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Zulassungsstudie. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei 370 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorrangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Studie untersuchte 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 052 liegen zwei Datenschnitte vor (01.09.2016 und 09.03.2017). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der längeren Beobachtungsdauer anhand der Ergebnisse des letztverfügbaren Datenschnitts (09.03.2017).

Daten zur Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen für insgesamt 253 Patienten vor. Diese stammen aus vier einarmigen Studien, einem Studienarm einer RCT und einer retrospektiven Studie.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 052

Tabelle 4-A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 052

Endpunkte	KEYNOTE 052 ^a				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 in % [95 %-KI]
Mortalität					
Gesamtüberleben	370	188 (50,8)	11,0 [10,0; 13,6]	67,39 [62,29; 71,96]	46,83 [41,10; 52,35]
Morbidität					
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)	N ^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^e in Monaten [95 %-KI]		
Erschöpfung	367	217 (59,1)	1,9 [1,4; 2,1]		
Übelkeit und Erbrechen	367	133 (36,2)	10,3 [6,4; 13,0]		
Schmerzen	367	170 (46,3)	4,9 [2,6; 6,2]		
Dyspnoe	367	151 (41,1)	5,6 [3,5; 10,2]		
Schlaflosigkeit	367	150 (40,9)	6,3 [3,5; 11,2]		
Appetitverlust	367	155 (42,2)	5,7 [3,6; 9,0]		
Verstopfung	367	123 (33,5)	9,0 [6,2; -]		
Diarrhö	367	117 (31,9)	9,2 [7,6; -]		
Finanzielle Schwierigkeiten ^e	367	98 (26,7)	13,0 [13,0; -]		

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Monaten [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	175 (47,7)	3,5 [2,1; 4,9]
Körperliche Funktion	367	194 (52,9)	2,2 [1,9; 4,5]
Rollenfunktion	367	190 (51,8)	2,9 [2,1; 3,7]
Emotionale Funktion	367	137 (37,3)	9,0 [4,9; -]
Kognitive Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1; 6,2]
Soziale Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1; 4,9]
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ... (EQ-5D VAS)	N^d	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Monaten [95 %-KI]
...10 Punkte	367	177 (48,2)	3,5 [1,7; 5,0]
...7 Punkte	367	191 (52,0)	2,1 [1,4; 3,5]
Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^e in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	370	361 (97,6)	0,5 [0,4; 0,5]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	370	176 (47,6)	8,8 [6,7; 11,0]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	370	223 (60,3)	4,1 [3,0; 5,5]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	370	52 (14,1)	Not reached [-; -]
<p>a: Datenschnitt 09.03.2017 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set e: 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.</p> <p>APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>			

Gesamtüberleben

Die Studie KEYNOTE 052 umfasst 370 Patienten. Von diesen sind bis zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 188 Patienten verstorben (50,8 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 11,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,0; 13,6]). Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 67,39 % (95 %-KI: [62,29; 71,96]) und zu Monat 12 46,83 % (95 %-KI: [41,10; 52,35]).

Krankheitssymptomatik

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen zwischen 31,9 % (Subskala Diarrhö) und 59,1 % (Subskala Erschöpfung). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung lag zwischen 1,9 Monaten (Subskala Erschöpfung) und 10,3 Monaten (Übelkeit und Erbrechen).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zwischen 37,3 % (Emotionale Funktion) und 52,9 % (Körperliche Funktion). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung lag zwischen 2,2 Monaten (Subskala Körperliche Funktion) und 9,0 Monaten (Subskala Emotionale Funktion).

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte lag für die visuelle Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens bei 48,2 % bzw. 52,0 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung beträgt 3,5 Monate (10 Punkte) bzw. 2,1 Monate (7 Punkte).

Unerwünschte Ereignisse

Für 361 (97,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichteten 176 Patienten (47,6 %), 223 Patienten (60,3 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis vom Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Grad 3-5 und 52 Patienten (14,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse (SOC) zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (218 Patienten [58,9 %]) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (228 Patienten [61,6 %]).

Für 84 (22,7 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. Ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis berichteten 22 Patienten (5,9 %) und 32 Patienten (8,6 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3–5.

Ergebnisse der Studien mit der zVT

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zu Studien mit der zVT

	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
Endpunkte	NB	N=17	N=56	N=119	N=23	NB
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Ereignis n (%)	NB	9 (52,9)	42 (75,0)	110 (92,4)	12 (52,2)	NB
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	NB	10 [NB]	7,2 [5,9; 8,5]	9,3 [NB]	8,6 [NB]	NB
Morbidität						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
Unerwünschte Ereignisse						
In den Studien wurden ausschließlich die Nebenwirkungen einer Chemotherapie mittels der Allgemeinen Toxizitätskriterien erfasst. Eine umfassende Erhebung der Unerwünschten Ereignisse wie in KEYNOTE 052 liegt nicht vor.						
KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berichtet; SGB: Sozialgesetzbuch.						

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 52,9 % der Patienten der Studie, die in der Publikation von Carles et al. 2000 beschrieben wird, verstorben und das mediane Überleben betrug 10 Monate. Das mediane Überleben bei der von Linardou et al. 2004 beschriebenen Studie betrug 7,2 Monate (95 %-KI: [5,9; 8,5]), wobei zum Zeitpunkt der Analyse 75,0 % der Patienten verstorben waren. Für die Studie von De Santis et al. 2012 wird ein medianes Überleben von 9,3 Monaten berichtet. Hier waren zum Zeitpunkt der Analyse 92,4 % der Patienten verstorben. Sella et Kovel 2012 berichten ein medianes Überleben von 8,6 Monaten mit 52,2 % verstorbener Patienten.

Die gemeinsame Betrachtung aller Studien mit Angaben zum Gesamtüberleben zeigt, dass 173 der 215 Patienten verstarben (80,5 %) und die mittlere mediane Überlebenszeit 8,8 Monate beträgt.

Krankheitssymptomatik

Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V verfügbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien wurden ausschließlich die Nebenwirkungen einer Chemotherapie mittels der Allgemeinen Toxizitätskriterien erfasst. Eine umfassende Erhebung der Unerwünschten Ereignisse wie in KEYNOTE 052 liegt nicht vor. Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis wird in der Studie von Kim et al. 2015 berichtet (Anämie 86,4 %). Thrombozytopenie und Neutropenie traten bei der Studie von Bellmunt et al. 2001 bei 62,5 % bzw. 56,3 % der Patienten auf. Carles et al. 2001 und Linardou et al. 2004 berichteten Granulozytopenie (35,3 %) bzw. Neutropenie (27,2 %) als die am häufigsten aufgetretenen Kategorien.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ist bis dato keine Standardtherapie definiert. In den Leitlinien wird jedoch die nicht zugelassene Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf einer randomisierten Phase-II/III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit in Cisplatin-ungeeigneten Patienten untersuchte. Die Studie zeigte, dass Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2 und viszerale Metastasen bei einer überdurchschnittlich hohen Toxizität im Median lediglich 5,5 Monate überlebten. In der zulassungsrelevanten Studie KEYNOTE 052 hatten über 80 % der 370 Patienten viszerale

Metastasen und über 40 % der Patienten einen ECOG Leistungsstatus ≥ 2 . Bei 35 % der Patienten waren beide Risikofaktoren vorhanden.

Eine direkt vergleichende Studie zwischen Pembrolizumab vs. einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin bedeutet somit, mindestens jeden dritten Patienten nach dem Zufallsprinzip einer gering wirksamen, aber hochtoxischen, Therapie auszusetzen. Und das zu einem Zeitpunkt, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasierendem Urothelkarzinom durch die Phase-Ib-Studie KEYNOTE 012 belegt war. Um diesen Patienten mit stark eingeschränkten Therapiealternativen zeitnah eine in ihrem Erkrankungsgebiet zugelassene Therapie zur Verfügung zu stellen, hat sich MSD für die Durchführung einer einarmigen Phase-II-Studie entschieden. Die Studie KEYNOTE 052 entspricht nicht der höchsten Evidenzstufe im Sinne der Evidenz-basierten Medizin, stellt aber für diese besondere medizinische Versorgungssituation die beste verfügbare Evidenz dar.

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 052 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei 370 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind, untersucht. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 13,7 Monate (95 %-KI: [8,6; 22,7]). Die Studie untersuchte die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Es konnten vier einarmige Studien sowie ein Studienarm aus einer randomisierten Studie und eine retrospektive Studie identifiziert werden, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei 253 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchen. Keine dieser Studien untersuchte die patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität; der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in keiner der Studien vergleichbar umfassend wie in der KEYNOTE 052 erhoben.

Der Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin ergibt sich wie folgt:

- Unter Pembrolizumab lebt nach 12 Monaten jeder zweite Patient; unter einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin lebt zu Studienende durchschnittlich nur noch jeder fünfte Patient.
- Unter Pembrolizumab ist die mediane Überlebenszeit 11,0 Monate (95 %-KI: [10,0; 13,6]); somit liegt der Punktschätzer deutlich über den in den Studien mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin beobachteten Punktschätzern (7,2 Monate; 8,6 Monate; 9,3 Monate; 10,0 Monate). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Quantifizierung der Unsicherheit möglich.

- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zwischen zwei Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Erschöpfung) und 10 Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Übelkeit und Erbrechen). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich.
- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen zwei Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Körperliche Funktion) und neun Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Emotionale Funktion). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich.
- Unter Pembrolizumab haben nach 12 Monaten weniger als die Hälfte der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses beträgt neun Monate. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar, nur 14 % der Patienten mussten die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich. In der Studie KEYNOTE 045 (Anwendungsgebiet B) konnte eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen in allen Kategorien von Pembrolizumab gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie belegt werden. Analog zu diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass sich dieser Vorteil von Pembrolizumab als immunonkologische Therapie gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie auch bei Patienten im Anwendungsgebiet A widerspiegelt.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Mit Pembrolizumab ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser Patienten mit stark eingeschränkten Therapiealternativen verfügbar.

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 einer Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Monotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Die Konkretisierung der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin. Weitere Ausführungen zu der Umsetzung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Modul 3A, Abschnitt 3.1 zu finden.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei erwachsenen Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Das hier untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinienbehandlung der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der erwachsenen Patienten, deren Erkrankung lokal fortgeschritten oder metastasierend ist und die für eine Cisplatin-basierte Therapie nicht geeignet sind.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird im Modul 4A der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom und im Modul 4B der Zusatznutzen von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach Versagen einer Platin-basierten Therapie dargestellt.

Intervention

Für die Behandlung bei erwachsenen Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg, welche alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1, 2).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2017-B-007 (3) als zVT die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Erstlinienbehandlung von Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierendem Urothelkarzinom fest.

Entsprechend dem G-BA soll durch die offene Formulierung „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ ohne den Hinweis auf den Zulassungsstatus „sowohl die vorliegende Evidenz als auch die in der Versorgung bestehende Diskrepanz zwischen zugelassenen und verwendeten Arzneimitteln im geplanten Anwendungsgebiet“ berücksichtigt werden. Der G-BA führte im Beratungsgespräch hierzu weiter aus, dass für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, in den Leitlinien die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin empfohlen wird, obwohl diese Therapie nicht zugelassen ist. Daher erfolgt im vorliegenden Dossier die Konkretisierung der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin.

Eine ausführliche Darstellung über das Ergebnis der G-BA-Beratung sowie die Begründung über die Wahl der zVT ist dem Abschnitt 3.1 in Modul 3A zu entnehmen.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Diese Endpunkte sind gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (*Verlängerung des Überlebens, Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen*) (4).

Studientypen

Da für Pembrolizumab ausschließlich die einarmige Studie KEYNOTE 052 in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet vorliegt, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator durchgeführt werden. Stattdessen werden die Studienergebnisse der KEYNOTE 052 den Studienergebnissen der zVT deskriptiv

gegenübergestellt. Somit erfolgt die vorliegende Nutzenbewertung auf Grundlage der zurzeit besten verfügbaren Evidenz.

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 von Pembrolizumab mit der zVT als auch nach Studien zur Durchführung eines deskriptiven Vergleichs von Pembrolizumab vs. der zVT gesucht.

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten in der Erstlinienbehandlung mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind.

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 (1, 2).

Die Vergleichsintervention ist eine Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin. MSD folgt damit der Entscheidung des G-BA, der eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die Erstlinienbehandlung als zVT in der Population des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten (siehe auch Abschnitt 3.1.1 bzw. Abschnitt 3.1.2 im Modul 3A) vorsieht. Die Konkretisierung der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt über die Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin.

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2) berichten, eingeschlossen. Von einer Einschränkung der Suchstrategie auf RCT wird abgesehen, da die Selektion nach Studientyp

während des Screening-Prozesses erfolgt. 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).

Diese Suche nach direkt vergleichenden Studien stellt sicher, dass die formalen Voraussetzungen für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V erfüllt sind.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind <i>Einschränkung auf Patienten in der Erstlinientherapie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahren • Für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignete Patienten • Neoadjuvante oder adjuvante Therapie bzw. Patienten mit Zweitlinientherapie oder weiteren Therapielinien • Andere Erkrankungen
2	Prüfintervention	Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin: AUC $4,5 \times (\text{GFR} + 25)$ an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 1 Stunde • Gemcitabin: 1.000 mg/m^2 an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit einem der Wirkstoffe oder abweichende Therapien • Abweichende Dosierung der Kombinationstherapie
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Alle anderen Studientypen

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
AUC: Area Under the Curve; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.			

Suche nach Studien für weitere Untersuchungen

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 für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet vorliegt (KEYNOTE 052). Daher werden die Studienergebnisse der zulassungsrelevanten Studie KEYNOTE 052 den Studienergebnissen der zVT deskriptiv gegenübergestellt.

Folglich wird sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT jeweils eine Suche nach relevanten Studien für einen deskriptiven Vergleich durchgeführt. Für diesen Vergleich werden neben RCT auch nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien sowie retrospektive Studien berücksichtigt.

Die Begründung für die Wahl der Patientenpopulation und der patientenrelevanten Endpunkte entspricht jener für den direkten Vergleich. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien für den deskriptiven Vergleich sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

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

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind <i>Einschränkung auf Patienten in der Erstlinientherapie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahren • Für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignete Patienten • Neoadjuvante oder adjuvante Therapie bzw. Patienten mit Zweitlinientherapie oder weiteren Therapielinien • Andere Erkrankungen
2	Prüfintervention	Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion	Abweichende Dosierung oder abweichende Anwendung gemäß Fachinformation
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind <i>Einschränkung auf Patienten in der Erstlinientherapie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten unter 18 Jahren • Für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignete Patienten • Neoadjuvante oder adjuvante Therapie bzw. Patienten mit Zweitlinientherapie oder weiteren Therapielinien • Andere Erkrankungen
2	Prüfintervention	Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin: AUC 4,5× (GFR+25) an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 1 Stunde • Gemcitabin: 1.000 mg/m² an den Tagen 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit einem der Wirkstoffe oder abweichende Therapien • Abweichende Dosierung der Kombinationstherapie
3	Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	

		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
4	Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Krankheitssymptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
5	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht-randomisierte Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien	Alle anderen Studientypen
7	Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Alle anderen Publikationstypen
AUC: Area Under the Curve; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.			

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 (Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention (Pembrolizumab) aufgebaut. Eine Einschränkung der Suchstrategie mittels RCT-Filter erfolgte nicht. Während des Screening-Prozesses erfolgte die Selektion nach RCT. 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.

Suchen nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie Suchen nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects,

Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database). Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation und der jeweiligen Prüfintervention (Pembrolizumab bzw. Kombinationschemotherapie Carboplatin+ Gemcitabin) aufgebaut. Die Suchstrategie wurde nicht hinsichtlich des Studientyps eingeschränkt. Während des Screening-Prozesses erfolgte die Selektion nach Studientyp. Es wurden RCT, 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 4.3.2.3.1.2 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](http://www.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 Unternehmen 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 Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Die Suchstrategien für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention (Pembrolizumab) aufgebaut. Die Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund enthält ausschließlich 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.

Suchen nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie Suchen 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 und jeweiligen Prüfindervention (Pembrolizumab bzw. Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin) aufgebaut. Die Suchstrategie für das Studienregister PharmNet.Bund enthält dagegen bei der Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel nur den Block mit den Begriffen zur Intervention, während bei der Suche nach der zVT ebenfalls Suchbegriffe zur Indikation mit Suchbegriffen zur Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin verknüpft werden. Es wurden keinerlei Einschränkungen (z. B. bezüglich Studienphase, Studienstatus, Land, Zeitraum) vorgenommen. Das Ergebnis der Suche in den Studienregistern ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche bzw. die in den Studienregistern identifizierten

Studien die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche erfolgt zunächst anhand des Titels und – sofern vorhanden – anhand des Abstracts. Potenziell relevante Publikationen werden im Volltext auf die gleiche Weise erneut bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C, ausgeschlossene Studien aus der Suche in Studienregistern in 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 einzelne Studienarme bzw. nicht-randomisierte Studien für die vorliegende Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorliegt, 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 relevanten Verzerrungen vorliegen.

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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 der Designs und der Methodiken der eingeschlossenen randomisierten Interventionsstudien erfolgt mit Hilfe des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Die Beschreibung der Designs und der Methodiken der eingeschlossenen nicht-randomisierten Interventionsstudien erfolgt mit Hilfe des TREND-Statements (Items 1 bis 13). Falls verfügbar werden als primäre Informationsquelle die Studienberichte/-protokolle betrachtet. Es erfolgt ein Abgleich mit weiteren vorhandenen Dokumenten (Studienregistereinträge, Vollpublikationen, Dokumente der Zulassungsbehörden [z. B. EPAR]). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und den weiteren vorhandenen Dokumenten werden diese dargestellt. Die CONSORT- und 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 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)

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.

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 werden, soweit vorhanden, anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Alter, Geschlecht, ECOG-Leistungsstatus, geografische Region, Hautfarbe, Hämoglobinwert zu Baseline, Vorliegen von Lebermetastasen, Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression mittels Combined Positive Score (CPS; = Anteil an PD-L1-exprimierenden Tumor- und infiltrierenden Immunzellen im Verhältnis zur gesamten Anzahl an Tumorzellen), adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie, Ausmaß der Metastasierung, Lokalisation der Metastasen zu Baseline, Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierter Chemotherapie.

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 (4).

Die in den Studien berichteten Endpunkte werden den im Folgenden definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet und vergleichend beschrieben.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (5, 6). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der European Medicines Agency (EMA) als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert, diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (5-7). 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den

Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der 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 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), neun Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala „Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (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 (13).

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (14). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der 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 (schlechtmöglicher 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 (15).

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 (16). Es werden die Kategorien Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen dargestellt.

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 Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) betrachtet. Die Patientenrelevanz der einzelnen SOC ergibt sich aus den folgenden Häufigkeiten des Auftretens sowie der bevorzugten Bezeichnung der Ereignisse mittels Preferred Terms (PT):
 - Unerwünschte Ereignisse gesamt: Häufigkeit ≥ 10 %
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Häufigkeit ≥ 1 %
 - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5): Häufigkeit ≥ 2 %
 - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Häufigkeit ≥ 1 %.
- Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Adverse Events of Special Interest [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. Immunologische, serologische und histologische Daten werden ausgewertet, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Analysepopulationen

Die Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben als auch der Sicherheitsendpunkte der Studie KEYNOTE 052 basieren auf den Daten aller in der Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten (All Patients Treated [APT]-Population). Die Analyse der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf den Daten aller in der Studie KEYNOTE 052 randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (Full Analysis Set [FAS]-Population für patientenberichtete Endpunkte).

Die Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben in den Studien mit der zVT basieren, sofern der Endpunkt erhoben wurde, auf den Daten der Gesamtpopulation. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte der Studien mit der zVT basieren auf den Daten der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Auswertungsmethoden

Die Darstellung der Einzelstudienresultate erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung deskriptiv, da sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT ausschließlich

einarmige Studien bzw. einzelne Studienarme vorliegen. Soweit aus den Studien relevante Daten verfügbar waren, wurden die Endpunkte folgendermaßen ausgewertet:

Gesamtüberleben bzw. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Folgende Statistiken werden für beide Datenschnitte der Studie KEYNOTE 052 (01.09.2016 sowie 09.03.2017) und, sofern in den Publikationen verfügbar, für die Studien mit der zVT präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. zugehörigem 95 %-KI (sofern erreicht) sowie Raten zu den Monaten 6 und 12 aus der Kaplan-Meier-Schätzung. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat. Die Kurven für das Gesamtüberleben bzw. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung werden für die KEYNOTE 052 nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt.

Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

Folgende Statistiken werden für die Studie KEYNOTE 052 und, sofern in den Publikationen verfügbar, für die Studien mit der zVT präsentiert: Anzahl der Patienten mit Ansprechen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. 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, ≥ 6 Monaten, ≥ 9 Monaten und ≥ 12 Monaten dargestellt.

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zu Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen ausschließlich für die Studie KEYNOTE 052 vor. Folgende Statistiken werden für beide Datenschnitte (01.09.2016 sowie 09.03.2017) berichtet:

Es wird 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 Zensurierung. Die Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensuriert. Patienten ohne Baseline-Werte werden an Tag 1 zensuriert (sprich zum Tag der ersten Behandlungsexposition). Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie den EQ-5D VAS wird die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert geschätzt. Ergänzend wird für den EQ-5D VAS die Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte geschätzt. Die Kurven für die Veränderung werden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und grafisch dargestellt. Folgende Statistiken werden präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses und zugehöriges 95 %-KI aus der Kaplan-Meier-Schätzung. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat.

Ergänzend 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 9 sowie die mittlere Änderung zu Studienbeginn inklusive Standardfehler angegeben. Aufgrund der niedrigen Rücklaufquote zu Woche 15, bedingt durch vermehrte Studienabbrüche aufgrund von Krankheitsprogression, der Entscheidung des Arztes, unerwünschte Ereignisse oder Tod, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse für diesen Zeitpunkt verzichtet (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Gründe für das Fehlen von Werten für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D zu Woche 15 in der Studie KEYNOTE 052

Studie: KEYNOTE 052	Pembrolizumab (N=367) n (%)
Woche 15	
Patienten mit fehlenden Werten	133 (36,2)
Gründe für das Fehlen von Werten	
Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	21 (5,7)
Tod	0
Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes	3 (0,8)
Studienabbruch aufgrund der fortschreitenden Erkrankung	49 (13,4)
Studienabbruch aufgrund von klinischer Krankheitsprogression	28 (7,6)
Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Patienten	7 (1,9)
Studienabbruch aufgrund von vollständigem Ansprechen	0
Studienabbruch aus anderen Gründen	0
Patient verstorben	3 (0,8)
Keine geplante Visite	22 (6,0)

Unerwünschte Ereignisse

Folgende Statistiken werden für beide Datenschnitte der Studie KEYNOTE 052 (01.09.2016 sowie 09.03.2017) präsentiert: Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten, Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis, Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis und zugehöriges 95 %-KI. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die verwendete Zeiteinheit ist Monat.

Für die Studien mit der zVT erlauben die publizierten Informationen lediglich eine Beschreibung der Anzahl der in der Auswertung enthaltenen Patienten sowie die Anzahl und den Anteil der Patienten mit mindestens einem bestimmten Ereignis.

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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

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.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte keine direkt vergleichende Studie mit der zVT identifiziert werden. 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 052 war für keinen der patientenrelevanten Endpunkte eine Sensitivitätsanalyse vorgesehen.

In den Publikationen zur zVT wird für keinen der patientenrelevanten Endpunkte eine Sensitivitätsanalyse berichtet.

Daher entfällt eine Beschreibung der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik.

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 die Studie mit dem zu vergleichenden Arzneimittel (KEYNOTE 052) werden für alle patientenrelevanten Endpunkte entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA die Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0/1 vs. ≥2) und geografischer Region (EU vs. Nicht-EU) berichtet, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen nach Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß), Vorliegen einer adjuvanten oder neoadjuvanten Platin-basierter Chemotherapie in der Vorgeschichte (Ja vs. Nein), Gründe für die Nichteignung Cisplatin-basierter Chemotherapie (ECOG 2 Status vs. Nierenfunktionsstörungen vs. ECOG 2 Status und Nierenfunktionsstörung vs. Andere Gründe) sowie PD-L1 CPS 1 % (<1 % vs. ≥1 %) und PD-L1 CPS 10 % (<10 % vs. ≥10 %) durchgeführt (siehe Tabelle 4-5).

Für die zVT werden lediglich in der Studie von De Santis et al. 2012 (EORTC 30986) Subgruppenergebnisse berichtet (Gründe für die Nichteignung Cisplatin-basierter Chemotherapie; Ausprägung des Bajorin Risikoscores) (17).

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 einzelne Studienarme bzw. einarmige Studien vorliegen.

Tabelle 4-5: Übersicht Subgruppenanalysen für die Studie zum zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 052)

Subgruppenmerkmal	
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	Post hoc
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Post hoc
ECOG-Leistungsstatus ^a (0/1 vs. ≥2)	Post hoc
Geografische Region (EU vs. Nicht-EU)	Post hoc
Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Post hoc
Vorliegen einer adjuvanten oder neoadjuvanten Platin-basierten Chemotherapie in der Vorgeschichte (Ja vs. Nein)	Post hoc
Grund für die Nichteignung Cisplatin-basierter Chemotherapie (ECOG 2 vs. Nierenfunktionsstörung vs. ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung vs. Andere Gründe)	Post hoc
PD-L1 CPS (CPS<1 % vs. CPS≥1 %) (CPS<10 % vs. CPS≥10 %)	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. CPS: Combined positive score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.	

Tabelle 4-6: Übersicht publizierter Subgruppenanalysen für die Studien zur zVT

Subgruppenmerkmal	
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	
Grund für Cisplatin-Untauglichkeit (ECOG-Leistungsstatus ^a 2 vs. Nierenfunktionsstörung ^b vs. ECOG-Leistungsstatus ^a & Nierenfunktionsstörung ^b)	Nicht berichtet
Bajorin Risk Group (0 vs. 1 vs. 2)	Nicht berichtet
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: GFR <60 mL/min ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.	

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 möglich⁷. 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

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.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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 untersuchen¹².

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.*
- *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 für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie in dem zu

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, 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.

untersuchenden Anwendungsgebiet vorliegt (KEYNOTE 052). Daher entfällt die Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleichs.

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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 361	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 30 Monate	<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus</p>
3475-261	nein	nein ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 20 Monate	<p><u>Interventionsarm „sequentiell“:</u> Strahlentherapie (3 Fraktionen, 8 Gray) gefolgt von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm „nichtsequentiell“:</u></p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Strahlentherapie (3 Fraktionen, 8 Gray) in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
a: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration					
AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 01.08.2017.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
KEYNOTE 361	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-261	Pembrolizumab in Kombinationstherapie (A2), Vergleichstherapie nicht erfüllt (A3), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

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 Recherche zum zu bewertenden Arzneimittel in erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ergab 421 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 317 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstractebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-1) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 316 als nicht themenrelevant klassifiziert. Eine Publikation wurde auf Volltextebene ausgeschlossen, da keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet wurden (18).

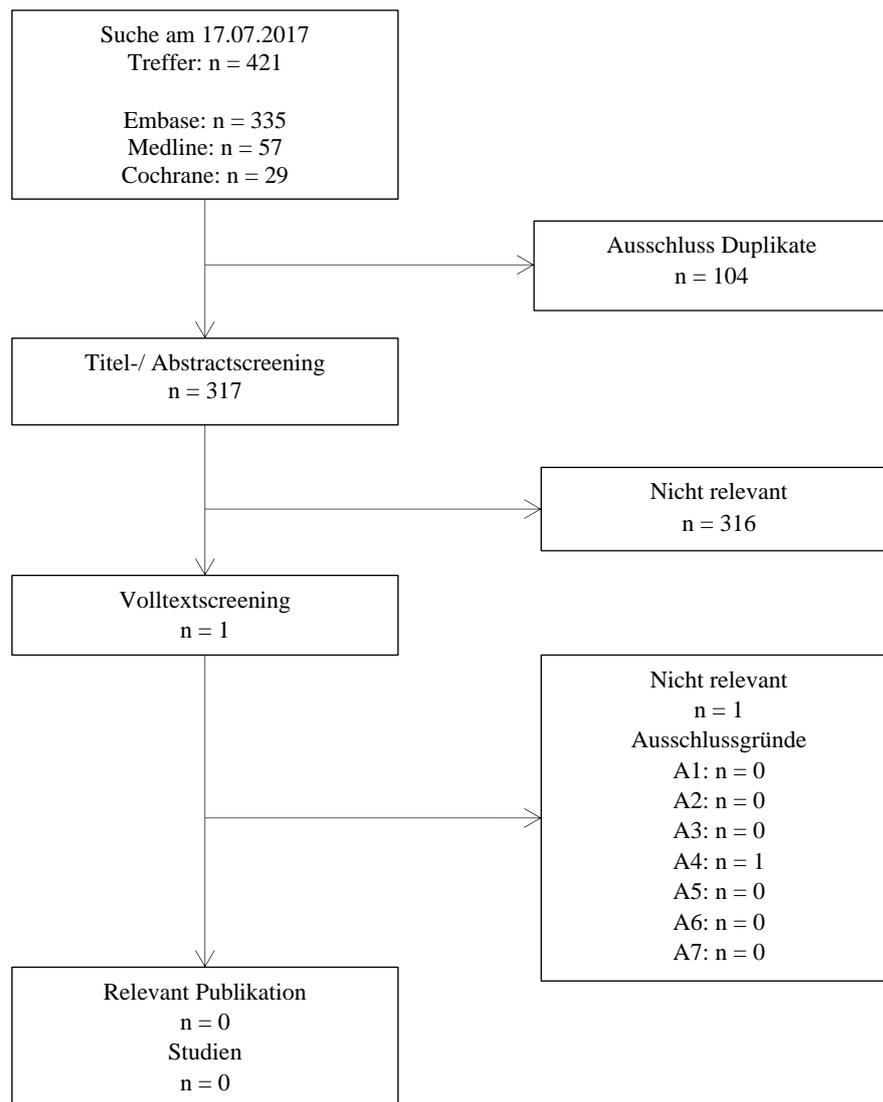


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: 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 relevante RCT 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 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 18.07.2017.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Es liegen keine Daten einer RCT vor.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es liegen keine Daten einer RCT vor.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, wird für die vorliegende Nutzenbewertung auch nach Studien für weitere Untersuchungen gesucht. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt.

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.

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

Tabelle 4-11: 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 liegen keine Daten einer RCT vor.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Es liegen keine Daten einer RCT vor.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Es liegen keine Daten einer RCT vor.				

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.

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es liegen keine Daten einer RCT vor.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es liegen keine Daten einer RCT vor.					

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 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Es liegen keine Daten einer RCT vor.

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 4-17: 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 liegen keine Daten einer RCT vor.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es liegen keine Daten einer RCT vor.	

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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.

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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.

Es liegen keine Daten einer RCT für den direkten Vergleich von Pembrolizumab mit der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 052	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: 25 Monate	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen
KEYNOTE 361	ja	ja	laufend	Geschätzte Studiendauer: ca. 30 Monate	<p><u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen UND Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Cisplatin 70 mg/m² i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ODER Carboplatin AUC 5 ml/min i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Gemcitabin 1.000 mg/m² i. v. an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus</p>
3475-070 (MISP 51781)	nein	nein ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 36 Monate	Interventionsarm A: Strahlentherapie (36 Gray, 6 Fraktionen) in Kombination mit

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p>Pembrolizumab (100 mg/200 mg i.v. alle drei Wochen) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom</p> <p>Interventionsarm B: Strahlentherapie (36 Gray, 6 Fraktionen) in Kombination mit Pembrolizumab (100 mg/200 mg i.v. alle drei Wochen) bei Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom</p>
3475-261 (MISP 53688)	nein	nein ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 20 Monate	<p><u>Interventionsarm „sequentiell“:</u> Strahlentherapie (3 Fraktionen, 8 Gray) gefolgt von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</p> <p><u>Interventionsarm „nichtsequentiell“:</u> Strahlentherapie (3 Fraktionen, 8 Gray) in Kombination mit Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</p>
3475-657 (MISP 54215)	nein	nein ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 36 Monate	<p>Kohorte 1 „Hypofraktioniert“: Pembrolizumab 200 mg i.v. in Kombination mit Strahlentherapie (6,6 Gray x 5 Fraktionen ODER 6 Gray x 5 Fraktionen)</p> <p>Kohorte 2 „Konventionell“: Pembrolizumab 200 mg i.v. in Kombination mit Strahlentherapie (2 Gray x 30 Fraktionen ODER 1,8 Gray x 30 Fraktionen)</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
STORM/ 3475-200 (STORM/ KEYNOTE 200)	nein	nein ^a	laufend	Geschätzte Studiendauer: 68 Monate	Teil B: CVA21 in Kombination mit Pembrolizumab
a: Beteiligung im Rahmen einer Kollaboration					
AUC: Area Under the Curve; i. v.: Intravenös.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-27 ist der 01.08.2017.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
KEYNOTE 361	Kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-070	Pembrolizumab in Kombinationstherapie (A2), Vergleichstherapie nicht erfüllt (A3), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-261	Pembrolizumab in Kombinationstherapie (A2), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
3475-657	Pembrolizumab in Kombinationstherapie (A2), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
STORM/3475-200	Pembrolizumab in Kombinationstherapie (A2), kein Ergebnisbericht verfügbar (A7)
a: Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in Tabelle 4-1 in Abschnitt 4.2.2 erläutert.	

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.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel in erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ergab 421 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 317 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstractebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 314 als nicht themenrelevant klassifiziert. Zwei Publikationen wurden auf Volltextebene ausgeschlossen, da keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet wurden (18) bzw. Pembrolizumab in einer nicht zulassungskonformen Dosierung verabreicht wurde (19).

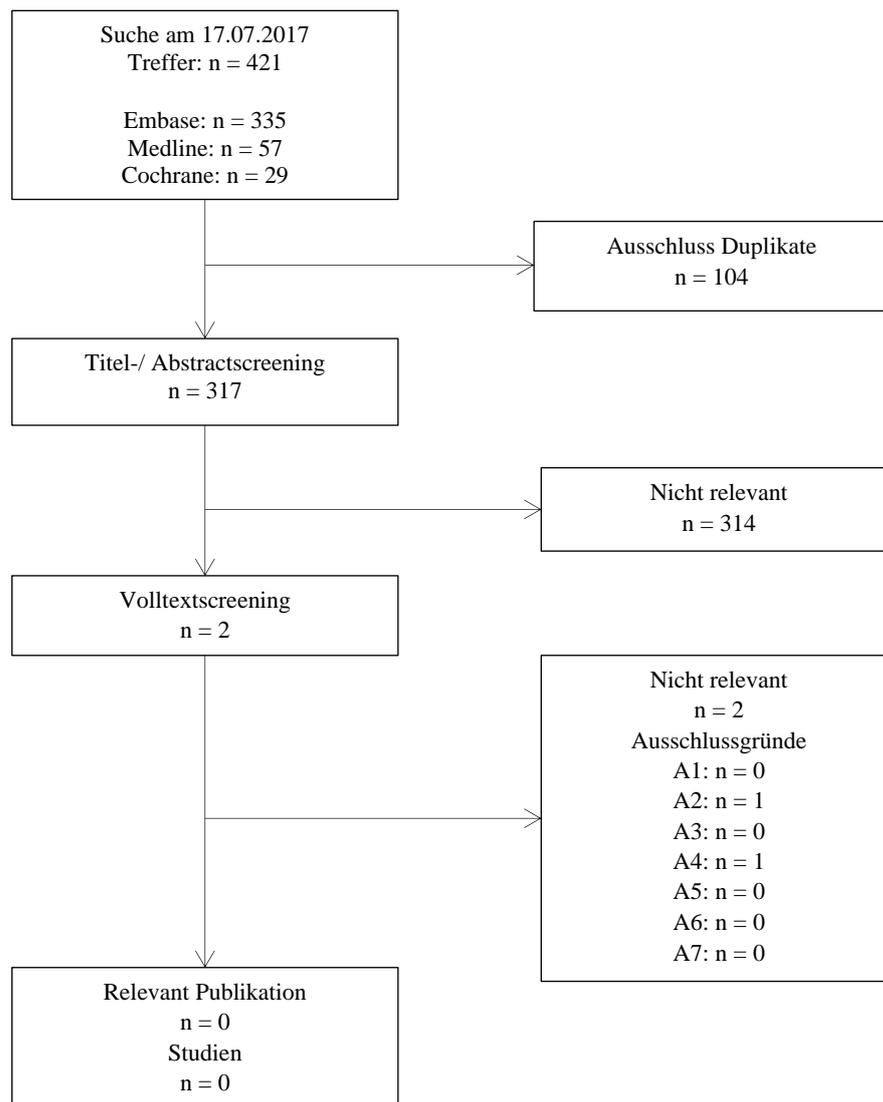


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die Recherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel in erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, ergab 1.654 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 1.347 Publikationen zunächst auf Titel- und Abstractebene gemäß den Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 1.318 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden 29 Publikationen, die auf Volltextebene überprüft wurden, waren 22 Publikationen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Sieben Publikationen zu insgesamt sechs Studien erhielten relevante Ergebnisse und werden im Folgenden beschrieben und dargestellt (17, 20-25).

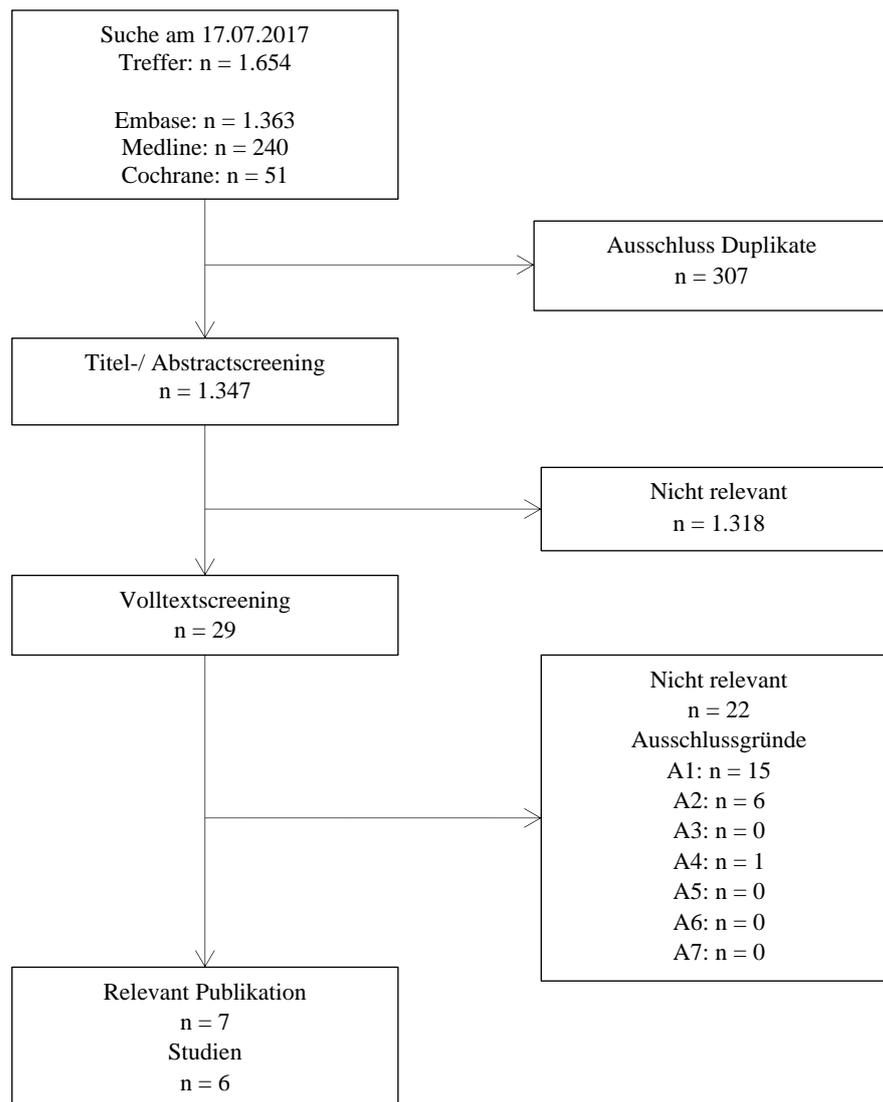


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

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 4-27) 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.

Tabelle 4-29: 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)
Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab				
KEYNOTE 052	ClinicalTrials.gov (26), EU-CTR (27), ICTRP WHO (28)	ja	nein	laufend
Studien zur zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin+Gemcitabin				
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	ClinicalTrials.gov (29), ICTRP WHO (30)	nein	ja	abgeschlossen
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 4-29 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 4-29 ist der 19.07.2017.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 Zwischenzeilen-

überschriften 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 4-30: 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])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab						
KEYNOTE 052	ja	ja	nein	ja (31)	ja (26-28)	nein
Studien zur zweckmäßige Vergleichstherapie Carboplatin+Gemcitabin						
Bellmunt et al. 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja (20)
Carles et al. 2000	nein	nein	ja	nein	nein	ja (21)
Linardou et al. 2001	nein	nein	ja	nein	nein	ja (24)
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	nein	nein	ja	nein	ja (29, 30)	ja (17, 22)
Sella et Kovel 2012	nein	nein	ja	nein	nein	ja (25)
Kim et al. 2015	nein	nein	ja	nein	nein	nein (23)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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 Studienpopulation

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 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 052	Multizentrisch Nicht-randomisiert Offen Einarmig Phase-II	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorrangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind. ^a	Pembrolizumab (N = 370)	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.	77 Studienzentren: USA (28), Spanien (9), Kanada (8), Israel (5), Ungarn (4), Großbritannien (4), Italien (3), Südkorea (3), Dänemark (2), Guatemala (2), Singapur (2), Taiwan (2), Australien (1), Irland (1), Malaysia (1), Niederlande (1), Puerto Rico (1), Beginn: 20.04.2015 Geplante Dauer: 36 Monate	<u>Primärer Endpunkt:</u> ^f Objektive Ansprechrate ^b <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ^f Gesamtüberleben Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung Dauer des Ansprechens Unerwünschte Ereignisse <u>Explorative Endpunkte:</u> ^f Krankheits- symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Datenschnitt: 01.09.2016 ^d	
					Datenschnitt: 09.03.2017 ^e	
					Die Studie ist noch laufend.	
Bellmunt et al. 2001	Nicht-randomisiert Offen Machbarkeitsstudie für eine nachfolgende Phase-II/III-Studie	Patienten mit fort- geschrittenem Urothelkarzinom des Blasentrakts und die für eine Cisplatin- basierte Chemotherapie ungeeignet sind	Carboplatin+ Gemcitabin (N=16)	Zwischen Juni 1997 und Juli 1998 Mediane Behandlungsdauer: 4 Zyklen (mit je 21 Tagen)	Keine Angaben	Objektive Ansprechrate Unerwünschte Ereignisse
Carles et al. 2000	Multizentrisch Nicht-randomisiert Offen Einarmig Phase-II	Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Blasenkrebs, die vor Studieneinschluss keine Chemotherapie erhalten haben und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind	Carboplatin+ Gemcitabin (N=17)	Zwischen 1997 und 1998 Behandlungsdauer: maximal 6 Zyklen (mit je 21 Tagen) oder bis zur Progression	Studienzentren in Spanien	Gesamtüberleben Objektive Ansprechrate Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Linardou et al. 2004	Multizentrisch Nicht-randomisiert Offen Einarmig Phase-II	Unbehandelte Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht resezierbarem oder metastasierendem Blasenkrebs und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind.	Carboplatin+ Gemcitabin (N=56)	Zwischen August 2000 und Mai 2002 Behandlungsdauer: maximal 6 Zyklen (mit je 21 Tagen) oder bis Progression oder nicht tolerierbarer Toxizität	Studienzentren in Griechenland	<u>Primärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrates <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	Multizentrisch Randomisiert Aktivkontrolliert Phase-II/III	Erwachsene mit histologisch nachgewiesenem Urothelkarzinom des Harntrakts (inkl. Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase) ohne vorangegangene Behandlung und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind	Carboplatin+ Gemcitabin (N=119) Methotrexat+ Carboplatin+ Vinblastin (N=119) ^c	Zwischen März 2001 und März 2008 Behandlung: Zyklen mit jeweils 21 Tagen bis zur Progression oder bis zu nicht tolerierbarer Toxizität	29 Zentren in 12 Ländern 3/2001–3/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Weitere Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrates Unerwünschte Ereignisse Krankheits-symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität
Sella et Kovel 2012	Nicht-randomisiert Offen Einarmig	Patienten mit histologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem	Carboplatin+ Gemcitabin (N=23)	Behandlungsdauer: Zyklen mit jeweils 21 Tagen bis zur Progression oder bis zur nicht tolerierbarer Toxizität	Israel	Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Urothelkarzinom des Harntrakts und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind				
Kim et al. 2015	Retrospektive Studie	Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind	Carboplatin+ Gemcitabin (N=22) Split-Dosis Cisplatin+ Gemcitabin (N=22) ^c	Behandlungsdauer: maximal 6 Zyklen	Asian Medical Center, Seoul, Korea 4/2011–8/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung von Serumkreatinin und GFR während der ersten zwei Zyklen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrates Unerwünschte Ereignisse
<p>a: Mindestens 12 Monate bestätigte Rezidivzeit zu vorangegangener neoadjuvanter/adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie. b: Die Auswertung erfolgt durch eine unabhängige radiologische Beurteilung. c: Dieser Studienarm ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht dargestellt. d: Im Protokoll der Studie KEYNOTE 052 präspezifizierter Datenschnitt e: Post-hoc Datenschnitt aufgrund einer Anfrage der EMA f: Weitere Zielkriterien finden sich im Anhang E, TREND Statement zur KEYNOTE 052</p> <p>EMA: European Medicines Agency; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design.</p>						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
KEYNOTE 052	Pembrolizumab 200 mg als 30-minütige i. v. Infusion alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.	<p><u>Vorbehandlung</u> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorrangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind. Mindestens 12 Monate bestätigte Rezurrenzeit zu vorangegangener neoadjuvanter/adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie.</p> <p><u>Begleitmedikation</u> Die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> Während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie - Andere Immuntherapien oder Prüfinerventionen als Pembrolizumab - Chemotherapie - Strahlentherapie - Lebendimpfstoffe - Glukokortikoide, ausgenommen für die Behandlung von Symptomen durch Ereignisse von klinischem Interesse
Bellmunt et al. 2001	Carboplatin: Dosis von AUC=5 über 30 min. i. v. an Tag 1 nach Gemcitabin + Gemcitabin: fixe Dosis von 1.000 mg/m ² über 30 min. i. v. an Tag 1 und Tag 8 in 21-tägigem Zyklus	<p>Nachdem die ersten acht Patienten insgesamt 33 Zyklen durchlaufen hatten, wurde die Carboplatin-Dosis wegen Toxizität auf AUC=4,5 reduziert. Die folgenden acht Patienten erhielten 36 Zyklen Carboplatin.</p> <p>Bei neutropenischem Fieber oder Grad 4 Thrombozytopenie wurde die Behandlung bis zur Erholung auf 75 % der vollen Dosen beider Medikationen reduziert. Bei einer Zeit von mehr als drei Wochen bis zur hämatologischen Erholung wurden die Patienten aus der Studie genommen.</p> <p>Eine vorangegangene Chemotherapie gegen metastasierende Erkrankungen war zulässig.</p>
Carles et al. 2000	Carboplatin: AUC=5 mg/dl pro Minute an Tag 1 + Gemcitabin: 1.000 mg/m ² an Tag 1 und an Tag 8, falls der absolute Wert der	<p>Patienten sollten in der Vorbehandlung keine Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Thrombozytentransfusionen wurden durchgeführt, falls die Thrombozytenzahl <20.000/mm³ war.</p> <p>Die Behandlung wurde alle 21 Tage wiederholt und Patienten erhielten sechs Zyklen. Bei Progression</p>

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
	Granulozytenzahl $>1.500/\text{mm}^3$, Thrombozyten $>100/\text{mm}^3$ und keine Mukositis. Falls an Tag 8 die Granulozytenzahl zwischen 1.000 und $1.500/\text{mm}^3$ oder Thrombozyten zwischen 75.000 und $99.000/\text{mm}^3$, 75 % der vollen Dosis	wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Ondansetron (8 mg) und Dexamethason wurden gegen Übelkeit verabreicht. Nach dem dritten und sechsten Zyklus erfolgte eine komplette Neubeurteilung des Krankheitszustandes.
Linardou et al. 2004	Carboplatin: AUC=4 über eine Stunde i. v. an Tag 1 + Gemcitabin: 1.000 mg/m ² über 30 min. i. v. an Tag 1 und Tag 8	Die Behandlung wurde alle 21 Tage wiederholt und Patienten erhielten sechs Zyklen. Bei Progression oder inakzeptabler Toxizität wurde die Behandlung abgebrochen. Patienten erhielten eine Behandlung, wenn ihre absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ war. Lag an Tag 1 die Neutrophilenzahl unter 1.500 oder die Thrombozytenzahl unter 100.000 wurde die Behandlung um eine Woche verschoben. Trat hinsichtlich der Blutwerte innerhalb von drei Wochen keine Erholung ein, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Bei einer Thrombozytopenie von Grad 2 oder neutropenischem Fieber wurde die Dosis beider Medikationen um 25 % reduziert und in den folgenden Zyklen nicht wieder erhöht. Bei hämatologischer Toxizität an Tag 8 wurde die Gemcitabin-Einnahme um eine Woche verschoben, dieselbe Dosis wurde an Tag 15 verabreicht und der Zyklus wurde alle 28 Tage wiederholt. Bei einer Neutropenie von Grad 3–4 wurden Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren in den nächsten Zyklen an den Tagen 10 bis 14 verabreicht. Falls die Kreatinin-Clearance <30 ml/min war, wurde die Behandlung um maximal zwei Wochen verschoben, trat keine Erholung ein, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	Carboplatin: 4,5 mg \times (GFR + 25) über eine Stunde i. v. an Tag 1 alle drei Wochen + Gemcitabin: 1.000 mg/m ² über 30 min i. v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen	Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder unerwünschter Toxizität. Im Falle einer kompletten Remission wurden zwei Zyklen mehr verabreicht. Die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren war erlaubt, war aber vorgesehen für die Patienten, bei denen die empfohlenen Änderungen in der Dosierung unzureichend waren.
Sella et Kovel 2012	Carboplatin: AUC=4,5 an Tag 1 alle drei Wochen + Gemcitabin: 1.000 mg/m ² über 30 min i. v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen	Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder untragbarer Toxizität. Ziel war die Gabe von mindestens sechs Zyklen und zwei Zyklen nach dokumentierter kompletter Remission. Die Zyklen wurden nicht gestartet, wenn die absolute Neutrophilenzahl $>1,5 \times 10^3/\mu l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 125 \times 10^3/\mu l$ war. Falls

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
		Patienten mehr als zwei Wochen für eine hämatologische Erholung brauchten oder eine Neutropenie mit Fieber von Grad 4 oder für mehr als drei Tage eine Thrombozytopenie von Grad 4 oder eine Thrombozytopenie mit aktiver Blutung während des Tiefpunkts auftrat, wurde die Behandlung mit einer reduzierten Dosis um 25 % für beide Medikamente fortgesetzt. Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren wurden nicht standardmäßig eingesetzt, sondern bei einer verlängerten Erholung der Neutrophilen oder einer Neutropenie mit Fieber von Grad 4. Bei einer hämatologischen Toxizität von Grad 3–4, wurde die Dosis um 25 % reduziert. Es waren nur zwei Anpassungen der Dosierung erlaubt.
Kim et al. 2015	Carboplatin: AUC=4,5 an Tag 1 alle drei Wochen + Gemcitabin: 1.000 mg/m ² über 30 min i. v. an Tag 1 und 8 alle drei Wochen	GC und GC-S wurden in neoadjuvanten, adjuvanten oder palliativen Situationen gegeben. Kriterien für Cisplatin-Uneignung waren: GFR ≤60 ml/min/1,73 m ² nach MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Formel, ECOG-Leistungsstatus 2 oder eine schlechte Herzfunktion, die die Hydratation einer Standarddosis Cisplatin ausschließt. Vor der Infusion mit Cisplatin an Tag 1 und 2 wurde eine Vorhydratation mit 1.000 ml 0,9 % normaler Natriumchlorid-Lösung gemischt mit 20 mEq Kaliumchlorid und 8 mEq Magnesiumsulfat über 2,5 Stunden gegeben.
AUC: Area Under the Curve; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GC: Gemcitabin+Cisplatin; GC-S: Split-Dosis Cisplatin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; i. v.: Intravenös; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie KEYNOTE 052 – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab
Charakteristikum	N ^b =370
Alter (Jahre)	
Mittelwert (SD)	73,0 (9,9)
Median (Min, Max)	74,0 (34,0; 94,0)
Geschlecht	
Männlich	286 (77,3)
Weiblich	84 (22,7)
ECOG	
0	80 (21,6)
1	134 (36,2)
2	155 (41,9)
3	1 (0,3)

Studie: KEYNOTE 052^a	Pembrolizumab
Charakteristikum	N^b=370
Geografische Region: EU	
EU	120 (32,4)
Nicht-EU	250 (67,6)
Hautfarbe	
Weiß	328 (88,6)
Nicht-Weiß	38 (10,3)
Unbekannt	4 (1,1)
Hämoglobinwert zu Baseline	
<10 g/dl	41 (11,1)
≥10 g/dl	329 (88,9)
Vorliegen von Lebermetastasen	
Ja	77 (20,8)
Nein	293 (79,2)
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)	
PD-L1 CPS <1 %	79 (21,4)
PD-L1 CPS ≥1 %	282 (76,2)
Unbekannt	9 (2,4)
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)	
PD-L1 CPS <10 %	251 (67,8)
PD-L1 CPS ≥10 %	110 (29,7)
Unbekannt	9 (2,4)
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Therapie	
Nein	333 (90,0)
Ja	37 (10,0)
Ausmaß der Metastasierung	
MX	0
M0	47 (12,7)
M1	323 (87,3)
Lokalisation der Metastasen zum Zeitpunkt Baseline	
Ausschließlich Lymphknoten	51 (13,8)
Viszerale Erkrankung (viszerale Metastasen)	315 (85,1)
Nicht berichtet	4 (1,1)

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab
Charakteristikum	N ^b =370
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie	
ECOG 2	120 (32,4)
Nierenfunktionsstörung	183 (49,5)
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34 (9,2)
Andere Gründe [‡]	33 (8,9)
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: All Patients Treated (APT) ‡ Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥ 2 und Hörverlust Grad ≥ 2 CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung.	

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen

Studie	Bellmunt et al. 2001 N ^a =16	Carles et al. 2001 N ^a =17	Linardou et al. 2004 N ^a =56	De Santis et al. 2012 N ^a =119	Sella et Kovel 2012 N ^a =23	Kim et al. 2015 N ^a =22
Charakteristikum						
Alter (Jahre)						
Median (Range)	68 (47-75)	69 (54-78)	75 (54-86)	70 (36-87)	73 (56-86)	72 (51-84)
Geschlecht						
Männlich	12 (75,0)	13 (76,5)	48 (85,7)	90 (75,6)	15 (65,2)	17 (77,3)
Weiblich	4 (25,0)	4 (23,5)	8 (14,3)	29 (24,4)	8 (34,8)	5 (22,7)
ECOG						
0	3 (18,8)		8 (14,3)	20 (16,8)		3 (13,6)
1	10 (62,5)	NB	22 (39,3)	46 (38,7)	NB	16 (72,8)
2	3 (18,8)		13 (23,2)	53 (44,5)		3 (13,6)
3	0		13 (23,2)	0		0
Lebermetastasen						
Vorhanden	3 (18,8)	2 (11,8)	10 (17,9)	20 (16,8)	NB	NB
Nicht vorhanden	13 (81,3)	15 (88,2)	46 (82,1)	99 (83,2)	NB	NB
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante (Platin-)Therapie						
Nein	13 (81,3)	14 (82,4)	56 (100)	119 (100)	NB ^b	18 (81,8)
Ja	3 (18,8)	3 (17,6)	0	0	NB ^b	4 (18,2)
Erstlinien-Chemotherapie im metastasierendem Stadium						
Nein	14 (87,5)	17 (100)	56 (100)	119 (100)	NB	NB
Ja	2 (12,5)	0	0	0	NB	NB

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

Studie	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
Metastasen Lokalisation zu Baseline						
Viszerale Metastasen	NB	NB	24 (42,9)	55 (46,2)	11 (47,8)	9 (40,9)
a: ITT-Analyse. b: Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie war erlaubt, solange sie mindestens sechs Monate vor Studienbeginn beendet war; konkrete Zahlen dazu werden nicht genannt ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to Treat; NB: Nicht berichtet.						

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.

Studiendesign der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 052

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Zulassungsstudie. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei 370 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren. Patienten waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: WHO oder ECOG-Leistungsstatus von 2 oder Karnofsky-Leistungsstatus 60-70 %; Kreatinin-Clearance (gerechnet oder gemessen) <60 ml/min; CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie; CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie; New York Heart Association (NYHA) Klasse III Herzinsuffizienz. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Studie untersuchte neben der Objektiven Ansprechrate und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie KEYNOTE 052 betrug 3,4 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer, definiert als Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (09.03.2017), betrug 13,7 Monate.

Für die Studie KEYNOTE 052 liegen zwei Datenschnitte vor (01.09.2016 und 09.03.2017). Im Folgenden werden die Ergebnisse beider Datenschnitte berichtet. Aufgrund der längeren Beobachtungszeit wird der Zusatznutzen von den Daten des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 abgeleitet.

Studiendesign der Studien mit der zVT

Bellmunt et al. 2001

In der Publikation von Bellmunt et al. 2001 wird eine offene, nicht-randomisierte Machbarkeitsstudie für eine nachfolgende Phase-II/III-Studie zur Dosisevaluierung der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei Patienten beschrieben, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren. Insgesamt wurden 16 Patienten mit histologisch belegtem Urothelkarzinom der Harnwege, Fernmetastasen oder Beckenerkrankung, welche nicht mit einer lokoregionalen Therapie behandelt werden können, untersucht. Patienten waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: WHO oder ECOG-Leistungsstatus von 2;

Kreatinin-Clearance <60 ml/min. Die Studie untersuchte neben der Objektiven Ansprechrates auch den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (20).

Carles et al. 2000

In der Publikation von Carles et al. 2000 wird eine multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Studie beschrieben. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei 17 Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und lokal fortgeschrittenem oder gestreutem Blasenkrebs. Die Einschlusskriterien weisen darauf hin, dass alle eingeschlossenen Patienten für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren (Karnofsky-Leistungsstatus $\geq 50\%$; Kreatinin-Clearance >20 ml/min und <55 ml/min). Die Studie untersuchte neben der Objektiven Ansprechrates auch die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse (21).

Linardou et al. 2004

In der Publikation von Linardou et al. 2004 wird eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Studie beschrieben. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei 56 älteren Erwachsenen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, nicht resezierbarem oder gestreutem Blasenkrebs, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet waren. Patienten waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: WHO oder ECOG-Leistungsstatus von 3; Alter >75 Jahre; Kreatinin-Clearance <50 ml/min. Die Studie untersuchte neben der Objektiven Ansprechrates die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse (24).

De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)

Die Studie EORTC 30986 ist eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin vs. der Kombinationschemotherapie Methotrexat+Carboplatin+Vinblastin bei 238 erwachsenen Patienten mit histologisch nachgewiesenem Urothelkarzinom der Harnwege, die vorher keine zytotoxische oder biologische systemische Behandlung erhielten und ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie waren. Patienten waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: WHO oder ECOG-Leistungsstatus von 2; Kreatinin-Clearance >30 ml/min und <60 ml/min. Der Studienarm Methotrexat+Carboplatin+Vinblastin ist für das vorliegende Dossier nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter beschrieben. Die Studie untersuchte die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse (17, 22).

Sella et Kovel 2012

In der Publikation von Sella et Kovel 2012 wird eine offene, einarmige, nicht-randomisierte Studie beschrieben. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer

Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei 23 Patienten mit histologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom des Harntrakts, die für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet sind. Patienten waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: Kreatinin-Clearance <60 ml/min; kardiale Auswurftrate <50 %; kardiale Ischämie. Die Studie untersuchte die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse (25).

Kim et al. 2015

In der Publikation von Kim et al. 2015 wird eine retrospektive Beobachtungsstudie beschrieben. Die Studie untersuchte die Veränderung der Nierenfunktion sowie die Sicherheit einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin vs. einer Kombinationstherapie Gemcitabin+Split-Dosis Cisplatin bei 44 Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet sind. Patienten waren für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten: WHO oder ECOG-Leistungsstatus von 2; Kreatinin-Clearance <60 ml/min; eingeschränkte Herzfunktion. Die Studie untersuchte den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (23).

Charakteristika der Patienten: Gegenüberstellung der Studie KEYNOTE 052 vs. der Studien mit der zVT (Tabelle 4-33 und Tabelle 4-34)

Die Populationen der Studie KEYNOTE 052 sowie der Studien mit der zVT sind hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vorliegen von Lebermetastasen sowie Therapielinie vergleichbar. Ausnahmen sind die Merkmale ECOG-Leistungsstatus, Vorliegen einer viszeralen Erkrankung und Grund der Cisplatin-Untauglichkeit:

- Das mediane Alter liegt bei den Studien mit der zVT zwischen 68 und 75 Jahren; die Spannweiten variieren zwischen 36 und 87 Jahren. In der Studie KEYNOTE 052 betrug das mediane Alter 74 Jahre (Spannweite: 34 bis 94 Jahre).
- Der Anteil der Männer liegt in den Studien mit der zVT zwischen 65,2 % bis 85,7 %, in der Studie KEYNOTE 052 betrug der Anteil 77,3 %.
- Der Anteil der Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung liegt in den Studien mit der zVT zwischen 55,5 % und 81,2 %; in der Studie KEYNOTE 052 betrug dieser Patientenanteil 49,5 %.
- Der Anteil der Patienten ohne Metastasen in der Leber liegt zwischen 81,3 % und 88,2 %; in der Studie KEYNOTE 052 betrug dieser Anteil 79,2 %.
- Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 liegt in den Studien mit der zVT zwischen 18,8 % und 46,4 %; der Anteil der Patienten mit viszeralen Metastasen liegt in den Studien mit der zVT zwischen 40,9 % und 47,8 %. In der zulassungsrelevanten Studie KEYNOTE 052 hatten 42,2 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 ; der Anteil Patienten mit viszeralen Metastasen liegt bei 85,1 %.

Zu den Merkmalen geografische Region, Hautfarbe, Hämoglobin zu Baseline, PD-L1 CPS 1 % bzw. 10 % und Metastasen-Staging wurde in keiner der Studien mit der zVT eine Angabe gemacht, weshalb im Folgenden nur die Ergebnisse der KEYNOTE 052 beschrieben werden:

Aus Europa stammten 120 der 370 Patienten (32,4 %) in der Studie KEYNOTE 052. Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten hatte weiße Hautfarbe (88,6 %). Bei der Mehrzahl der Patienten war der Hämoglobinwert zu Studienbeginn größer als 10 g/dl (88,9 %). Eine PD-L1 Expression von weniger als einem Prozent wiesen 79 Patienten (21,4 %) auf und wurden der PD-L1 negativen Population zugeordnet. Eine PD-L1 Expression von mindestens 10 % wiesen 110 Patienten (29,7 %) auf. Bei 323 Patienten (87,3 %) wurden Fernmetastasen nachgewiesen, der Großteil der Patienten hatte viszerale Metastasen (85,1 %).

4.3.2.3.2 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 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 052 ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Bellmunt et al. 2001 ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Carles et al. 2000 ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Linardou et al. 2001 ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	ja	unklar	unklar	unklar	ja	ja	unklar
Sella et Kovel 2012 ^a	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Kim et al. 2015 ^b	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
a: Einarmige Studie, b: Retrospektive Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkt vergleichenden Studien zur Verfügung. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie KEYNOTE 052 nicht möglich. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher, soweit möglich, die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 052 den Ergebnissen der Studien mit der in Abschnitt 4.2.1 genannten zVT gegenübergestellt. Vor dem Hintergrund dieser Vorgehensweise ist die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von nachrangiger Bedeutung; es spielt vielmehr die Vergleichbarkeit der jeweils gegenübergestellten Patientenkollektive eine wesentliche Rolle.

Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Verzerrungspotenzial für die Studie **KEYNOTE 052** auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht-randomisierte, einarmige 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.

Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Mit Ausnahme von einer Studie beschreiben alle identifizierten Publikationen einarmige, offene Studien; das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit für alle diese Studie als hoch bewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Lediglich die Studie EORTC 30986 (17, 22) ist eine RCT. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist unklar. Basierend auf den Angaben in der Publikation kann nicht beurteilt werden, ob eine verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte bzw. der Patient oder die behandelte Person verblindet waren.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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 4-36: Matrix der Endpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Krankheits- symptomatik	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
KEYNOTE 052	ja	ja	ja	ja
Bellmunt et al. 2001	nein	nein	nein	ja ^a
Carles et al. 2000	ja	nein	nein	ja ^a
Linardou et al. 2001	ja	nein	nein	ja ^a
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	ja	nein ^b	nein ^b	ja ^a
Sella et Kovel 2012	ja	nein	nein	nein ^a
Kim et al. 2015	nein	nein	nein	ja ^a
a: Erfassung mittels Allgemeine Toxizitätskriterien, eine systematische Einteilung der Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Zur Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse, zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Unerwünschten Ereignissen nach CTCAE-Grad 3–5 und Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse liegen keine Ergebnisse vor. b: Zum Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) liegt lediglich ein p-Wert vor, der keine Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsarmen zeigt; es liegen keine weiteren Daten vor. CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events.				

In den Publikationen wurden lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichbare Ergebnisse berichtet. Diese werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

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 4-37: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 052	Das <u>Gesamtüberleben</u> ist definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Anwendung der ersten Studienmedikation bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 01.09.2016 bzw. nach dem Datenschnitt vom 09.03.2017 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</u> 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. Die Auswertung erfolgt durch eine unabhängige radiologische Beurteilung. • <u>Objektive Ansprechrates</u> ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission während der Studie. <ul style="list-style-type: none"> – <u>Komplette Remission</u> ist definiert als Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission während der Studie. – <u>Partielle Remission</u> ist definiert als Anteil der Patienten mit einer partiellen Remission während der Studie. • <u>Stabile Erkrankung</u> ist definiert als Anteil der Patienten, die weder eine komplette oder partielle Remission noch eine Progression hatten. • <u>Progression</u> ist definiert als Anteil der Patienten mit einer Progression während der Studie. • <u>Nicht auswertbar</u> ist definiert als Anteil der Patienten für die das beste Ansprechen nicht ausgewertet werden kann. • <u>Keine Bewertung</u> ist definiert als Anteil der Patienten, für die das beste Ansprechen nicht ausgewertet wurde, da kein Messwert nach dem Zeitpunkt Baseline vorlag. • Die Auswertung der Objektiven Ansprechrates, der Kompletten Remission, der Partiellen Remission, der Stablen Erkrankung, der Progression sowie der Kategorie „nicht auswertbar“ erfolgt durch eine unabhängige radiologische Beurteilung. <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u> und <u>Dauer des Ansprechens</u> werden anhand der Patienten ausgewertet, die eine komplette oder partielle Remission gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten. Die 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.</p>
Bellmunt et al. 2001	Endpunkt wurde nicht erhoben.
Carles et al. 2000	Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum von Beginn der Behandlung bis zum letzten Patientenkontakt oder Tod.

Studie	Operationalisierung
Linardou et al. 2004	Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum vom Beginn der Behandlung bis zum letzten Patientenkontakt oder Tod. Es wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, um die Survival-Kurve zu berechnen.
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	Es wurden keine Angaben zur Definition von Gesamtüberleben gemacht. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurden alle randomisierten Patienten betrachtet (ITT-Analyse-Set).
Sella et Kovel 2012	Es wurden keine Angaben zur Definition von Gesamtüberleben gemacht.
Kim et al. 2015	Endpunkt wurde nicht erhoben.
ITT: Intention to Treat; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.	

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.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 052 ^{a,b}	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt et al. 2001 ^a	Endpunkt nicht erhoben					
Carles et al. 2000 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Linardou et al. 2004 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	unklar	unklar	ja	ja	ja	unklar
Sella et Kovel 2012 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kim et al. 2015						Endpunkt nicht erhoben
a: Einarmige Studie b: APT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 052 weicht die APT-Population nicht von der ITT-Population ab. APT: All Patients Treated; ITT: Intention to Treat.						

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 052

Gesamtüberleben

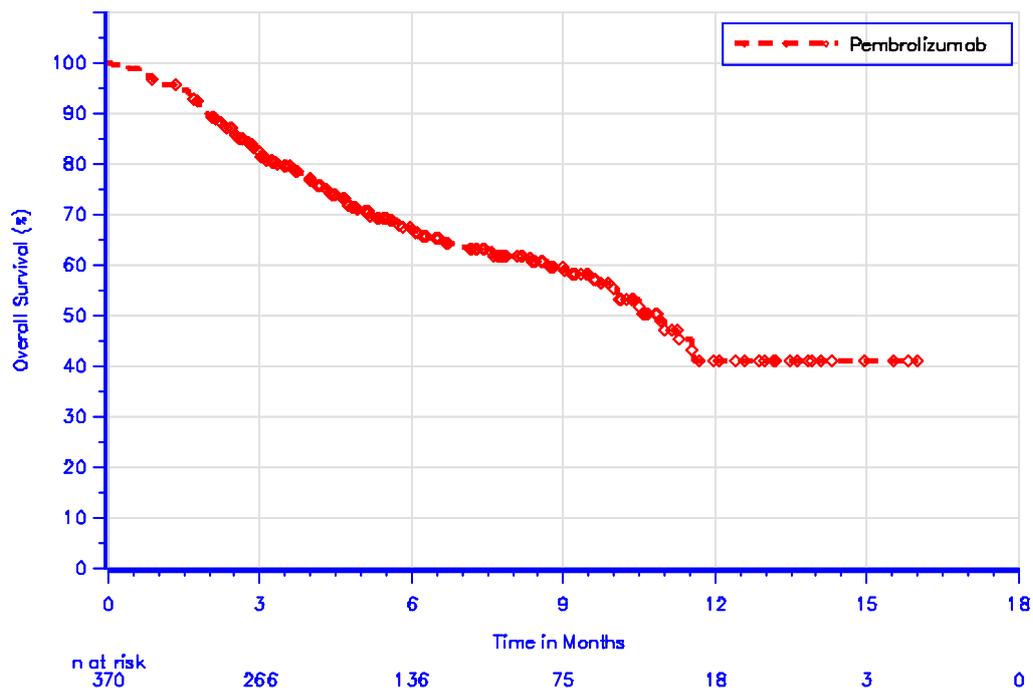
Die APT-Population der Studie KEYNOTE 052 umfasst 370 Patienten. Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 sind 188 Patienten (50,8 %) verstorben. Die mediane Überlebenszeit beträgt 11,0 Monate (95 %-KI: [10,0; 13,6]). Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 67,39 % (95 %-KI: [62,29; 71,96]) und zu Monat 12 46,83 % (95 %-KI: [41,10; 52,35]) (siehe Tabelle 4-40, und Abbildung 6). Die Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 stehen im Einklang zu den Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 01.09.2016. Die mediane Beobachtungsdauer, definiert als Zeit zwischen erster Dosierung bis zum Tod, letzten Kontakt oder bis zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts, betrug 9,0 Monate.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]
Gesamtüberleben	370	130 (35,1)	10,9 [9,7; -]	67,42 [61,73; 72,45]	41,20 [31,43; 50,69]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients Treated Population (APT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APT: All Patients Treated; KI: Konfidenzintervall.					

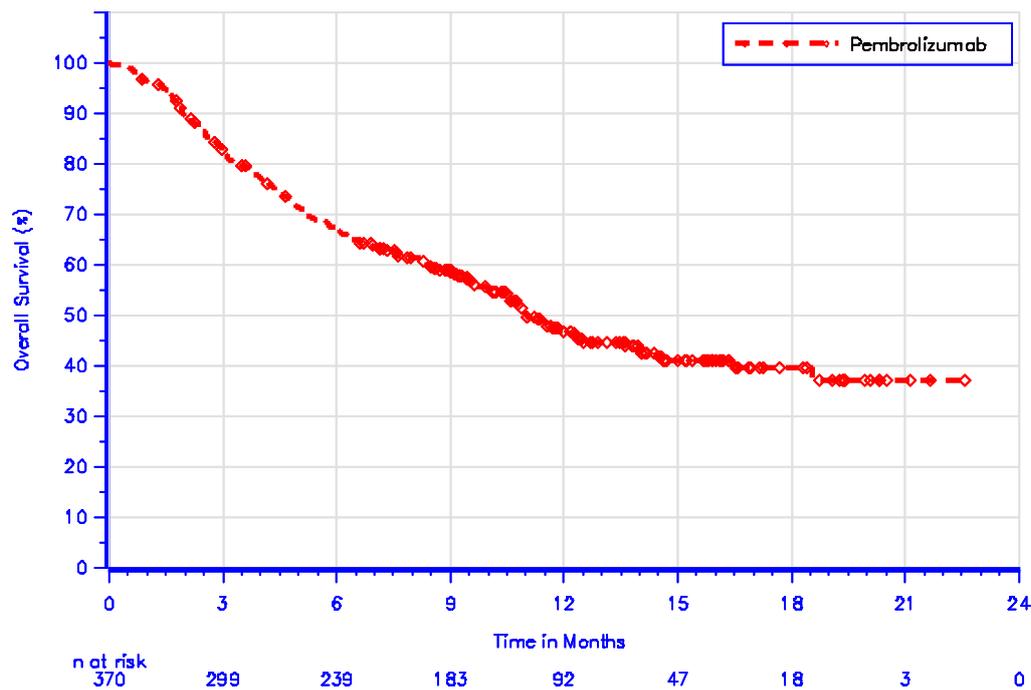
Tabelle 4-40: Ergebnisse für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]
Gesamtüberleben	370	188 (50,8)	11,0 [10,0; 13,6]	67,39 [62,29; 71,96]	46,83 [41,10; 52,35]
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: All Patients Treated Population (APT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APT: All Patients Treated; KI: Konfidenzintervall.					



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

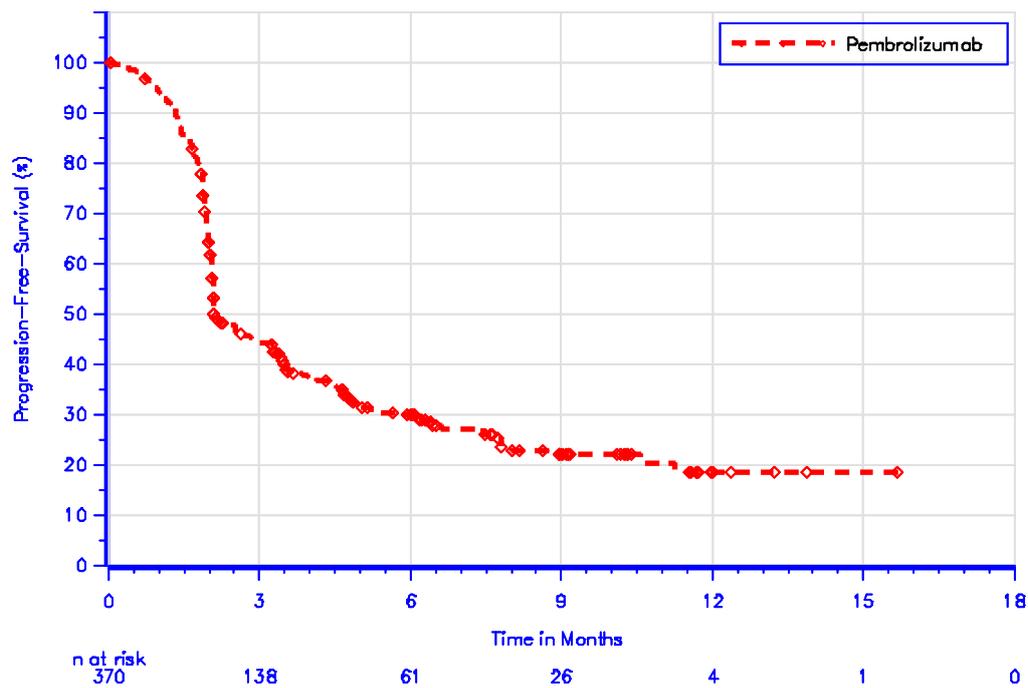
Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrates sowie die Dauer des Ansprechens werden von der EMA als Surrogatendpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Die EMA fordert, diese regelhaft in onkologischen Studien zu untersuchen (5-7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ergänzend dargestellt. Die Erhebung erfolgte gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch eine verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung. Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 beträgt das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung 2,3 Monate (95 %-KI: [2,1; 3,4]). Bei 284 Patienten (76,8 %) trat ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung lag bei 33,81 % (95 %-KI: [28,98; 38,69]) zu Monat 6 und bei 21,81 % (95 %-KI: [17,38; 26,57]) zu Monat 12 (siehe Tabelle 4-42 und Abbildung 8). Die Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 stehen im Einklang zu den Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 01.09.2016.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basierend auf den RECIST-Kriterien	370	248 (67,0)	2,1 [2,1; 3,0]	29,96 [24,80; 35,27]	18,56 [12,76; 25,21]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients Treated Population (APT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APT: All Patients Treated; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.					

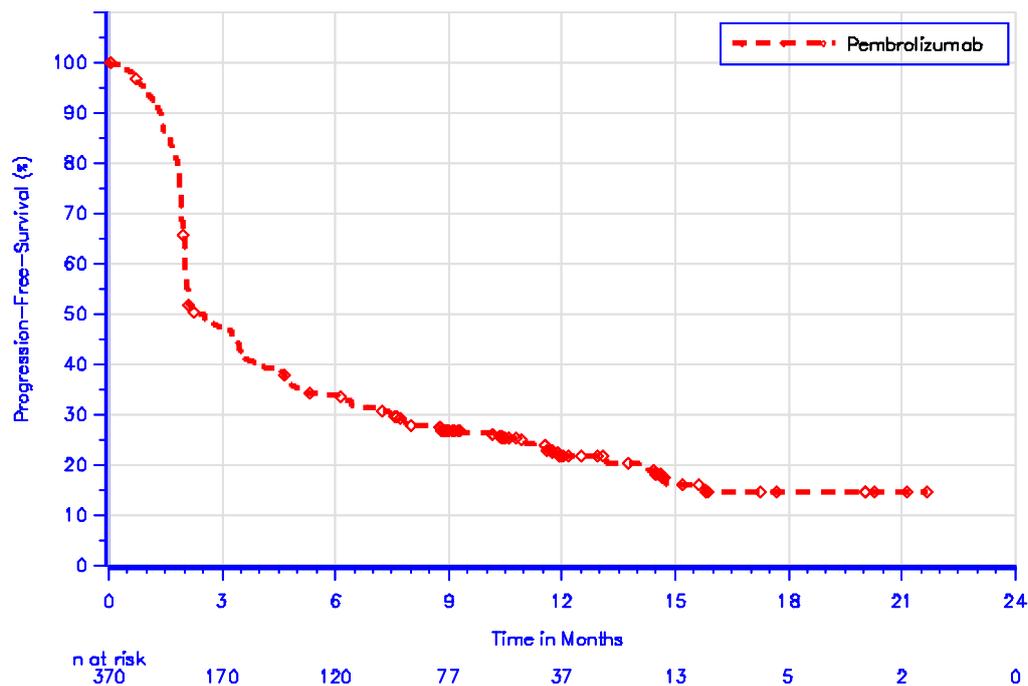
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung basierend auf den RECIST-Kriterien	370	284 (76,8)	2,3 [2,1; 3,4]	33,81 [28,98; 38,69]	21,81 [17,38; 26,57]
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: All Patients Treated Population (APT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APT: All Patients Treated; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.					



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Bestes Ansprechen

Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrates 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 (5-7). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Objektive Ansprechrates sowie die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt. Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 betrug die Objektive Ansprechrates 29,2 % (108 der 370 Patienten). Davon erreichten 27 Patienten (7,3 %) eine komplette Remission und 81 Patienten (21,9 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,1 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Die Anzahl der Patienten mit einer Dauer des Ansprechens ≥ 3 Monate lag bei 98 Patienten (93,4 %), ≥ 6 Monate bei 77 Patienten (82,2 %) und ≥ 9 Monate bei 47 Patienten (75,6 %). Bei 67 Patienten (18,1 %) lag eine stabile Erkrankung vor, während bei 155 Patienten (41,9 %) eine Progression auftrat (siehe Tabelle 4-44, Tabelle 4-46 und Abbildung 10). Die Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 stehen im Einklang zu den Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 01.09.2016.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^c
Vollständige Remission (CR)	370	17 (4,6)	[2,7; 7,3]
Partielle Remission (PR)	370	72 (19,5)	[15,5; 23,9]
Gesamtansprechrates (CR+PR)	370	89 (24,1)	[19,8; 28,7]
Stabile Krebserkrankung	370	84 (22,7)	[18,5; 27,3]
Fortschreiten der Krebserkrankung	370	156 (42,2)	[37,1; 47,4]
Nicht auswertbar	370	10 (2,7)	[1,3; 4,9]
Keine Untersuchung	370	31 (8,4)	[5,8; 11,7]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients Treated Population (APT) c: Konfidenzintervall basierend auf exakter Binomial-Methode APT: All Patients Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Bestes Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

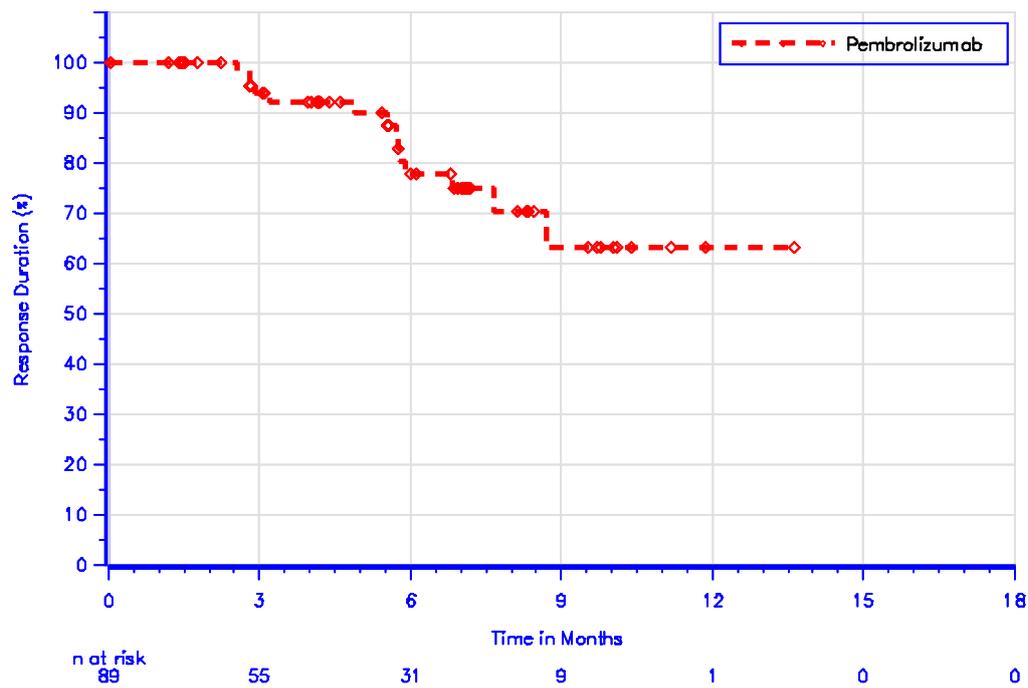
Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	95 %-KI ^c
Vollständige Remission (CR)	370	27 (7,3)	[4,9; 10,4]
Partielle Remission (PR)	370	81 (21,9)	[17,8; 26,5]
Gesamtansprechrates (CR+PR)	370	108 (29,2)	[24,6; 34,1]
Stabile Krebserkrankung	370	67 (18,1)	[14,3; 22,4]
Fortschreiten der Krebserkrankung	370	155 (41,9)	[36,8; 47,1]
Nicht auswertbar	370	9 (2,4)	[1,1; 4,6]
Keine Untersuchung	370	31 (8,4)	[5,8; 11,7]
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: All Patients Treated Population (APT) c: Konfidenzintervall basierend auf exakter Binomial-Methode APT: All Patients Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab (N=370)
Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^b	89
Zeit bis zum Ansprechen ^b (Monate)	
Mittelwert (SD)	2,2 (0,7)
Median (Spannweite)	2,0 (0,2-4,8)
Dauer des Ansprechens ^c (Monate)	
Median (Spannweite) ^d	Not reached (1,0+ - 13,6+)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 3 Monate (%)	55 (93,9)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 6 Monate (%)	31 (77,8)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 9 Monate (%)	9 (63,4)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 12 Monate (%)	1 (63,4)
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens (komplettes oder teilweises Ansprechen) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: '+' Der Wert basiert auf einem Patienten mit zensierten Daten SD: Standardabweichung.	

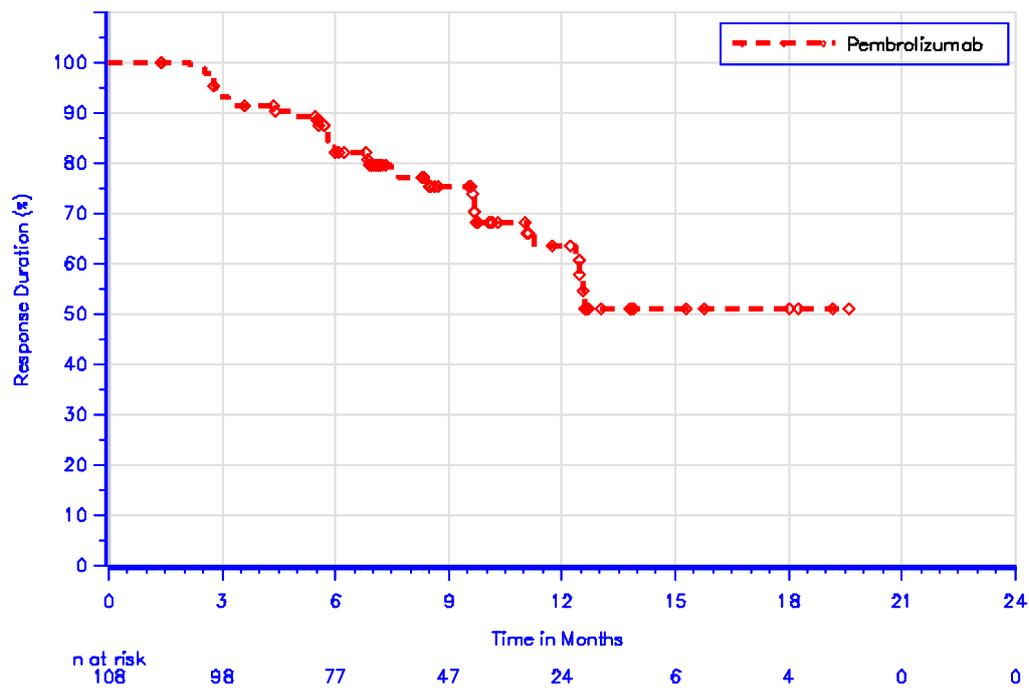
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab (N=370)
Anzahl der Patienten mit Ansprechen ^b	108
Zeit bis zum Ansprechen ^b (Monate)	
Mittelwert (SD)	2,5 (1,1)
Median (Spannweite)	2,1 (1,3-9,0)
Dauer des Ansprechens ^c (Monate)	
Median (Spannweite) ^d	Not reached (1,4+ - 19,6+)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 3 Monate (%)	98 (93,4)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 6 Monate (%)	77 (82,2)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 9 Monate (%)	47 (75,6)
Anzahl Patienten mit einem Ansprechen ≥ 12 Monate (%)	24 (63,8)
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: Analyse der Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens (komplettes oder teilweises Ansprechen) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: '+' Der Wert basiert auf einem Patienten mit zensierten Daten SD: Standardabweichung.	



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Dauer des Ansprechens ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier Kurve für die Dauer des Ansprechens ausgewertet durch eine unabhängige radiologische Beurteilung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen

	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] (Monate)
Bellmunt et al. 2001	Endpunkt nicht erhoben	
Carles et al. 2000	9/17 (52,9)	10 [NB]
Linardou et al. 2004	42/56 (75,0)	7,2 [5,9; 8,5]
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	110/119 (92,4)	9,3 [NB]
Sella et Kovel 2012	12/23 (52,2)	8,6 [NB]
Kim et al. 2015	Endpunkt nicht erhoben	

KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berichtet.

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 52,9 % der Patienten der Studie, die in der Publikation von Carles et al. 2000 beschrieben wird, verstorben und das mediane Überleben betrug 10 Monate (21). Das mediane Überleben bei der von Linardou et al. 2004 beschriebenen Studie betrug

7,2 (95 %-KI: [5,9; 8,5]) Monate, wobei zum Zeitpunkt der Analyse 75,0 % der Patienten verstorben waren (24). Für die Studie EORTC 30986 wird ein medianes Überleben von 9,3 Monaten berichtet. Hier waren zum Zeitpunkt der Analyse 92,4 % der Patienten verstorben (17, 22). Sella et Kovel 2012 berichten ein medianes Überleben von 8,6 Monaten mit 52,2 % verstorbener Patienten (25) (siehe Tabelle 4-47).

Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte

Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen

	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] (Monate)
Bellmunt et al. 2001	Endpunkt nicht erhoben	
Carles et al. 2000	Endpunkt nicht erhoben	
Linardou et al. 2004	39/56 (69,6)	4,8 [3,54; 6,03]
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	84/119 (70,6)	5,8 [NB]
Sella et Kovel 2012	19/23 (82,6)	4,0 [NB]
Kim et al. 2015	Endpunkt nicht erhoben	
KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berichtet.		

Ein medianes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von 4,8 [3,54; 6,03] Monaten wurde in der Publikation von Linardou et al. 2004 berichtet. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 69,6 % der Patienten einen Progress (24). Sella et Kovel 2012 berichten ein medianes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von 4,0 Monaten und einen Anteil an Patienten von 82,6 % mit Progress (25). In der Studie EORTC 30986 hatten zum Zeitpunkt der Analyse 70,6 % der Patienten einen Progress. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist mit 5,8 Monaten berichtet (17, 22) (siehe Tabelle 4-48).

Objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen

	Gesamtzahl Studienpopulation N	Gesamtansprechen n (%)	Komplette Remission n (%)	Partielle Remission n (%)	Stabile Erkrankung n (%)	Fortschreiten der Krebserkrankung n (%)
Bellmunt et al. 2001	16	7 (43,8)	1 (6,25)	6 (37,5)	6(37,5)	3 (18,8)
Carles et al. 2000	16 ^a	9 (56,3)	2 (12,5)	7 (43,8)	6 (37,5)	1 (6,25)
Linardou et al. 2004	56	20 (35,7)	5 (8,9)	15 (26,8)	14 (25,0)	13 (23,2)
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	119	49 (41,2)	4 (3,4)	45 (37,8)	39 (32,8)	18 (15,1)
Sella et Kovel 2012	23	8 (34,8)	1 (4,3)	7 (30,4)	10 (43,5)	NB
Kim et al. 2015	19 ^b	6 (31,6)	0	6 (31,6)	5 (26,3)	8 (42,1)

a: Ein Patient von insgesamt 17 Patienten war für den Endpunkt Objektive Ansprechrate nicht auswertbar.
b: Drei Patienten von insgesamt 22 Patienten waren für den Endpunkt Objektive Ansprechrate nicht auswertbar.

NB: Nicht berichtet.

Ergebnisse zur Analysen der Objektiven Ansprechrate wurden in allen Publikationen berichtet. Die Gesamtansprechrates lag bei den von Linardou et al. 2004 und Sella et Kovel 2012 berichteten Studien bei rund 35 % (24, 25). Bellmunt et al. 2001 und De Santis et al. 2012 berichten Gesamtansprechrates von 43,8 % und 41,2 % (17, 20, 22). Carles et al. 2000 berichten eine Gesamtansprechrates von 56,3 % (21) (siehe Tabelle 4-49).

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 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 052	<p>Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte.</p> <p>Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert.</p> <p>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 9 dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zu Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51 und 57 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>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.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall (Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (32) 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 (13).</p> <p>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.</p>
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; SGB: Sozialgesetzbuch.	

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.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt
Krankheitssymptomatik - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 052 ^{a,b}	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt et al. 2001 ^a			Endpunkt nicht erhoben			
Carles et al. 2000 ^a			Endpunkt nicht erhoben			
Linardou et al. 2004 ^a			Endpunkt nicht erhoben			

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	unklar	unklar	unklar ^c	unklar ^c	unklar ^c	unklar ^c
Sella et Kovel 2012 ^a	Endpunkt nicht erhoben					
Kim et al. 2015	Endpunkt nicht erhoben					
<p>a: Einarmige Studie</p> <p>b: APT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 052 weicht die APT-Population nicht von der ITT-Population ab.</p> <p>c: In der Publikation wird berichtet, dass aufgrund der niedrigen Rücklaufquote (50 %) keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen möglich sind. Es liegen keine publizierten Daten zu den einzelnen Behandlungsarmen vor.</p> <p>APT: All Patients Treated; ITT: Intention to Treat.</p>						

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 052

In der Studie KEYNOTE 052 wurden für den Endpunkt Krankheitssymptomatik Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9 in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt.

Tabelle 4-52 zeigt die Analysepopulationen der jeweiligen Auswertungen.

Tabelle 4-52: Analysepopulationen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik

Analyse	Population
Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte	Patienten die mindestens eine Dosis der <u>Studienmedikation</u> verabreicht bekommen hatten und für die mindestens <u>eine Erhebung</u> patientenberichteter Endpunkte vorlag.
Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9	Patienten, die mindestens eine Dosis der <u>Studienmedikation</u> verabreicht bekommen hatten und bei welchen sowohl zu <u>Woche 9</u> als auch zu <u>Baseline</u> eine patientenberichtete Evaluierung vorlag.

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

Die FAS Population der Studie KEYNOTE 052 umfasst 367 Patienten. Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 lag der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zwischen 31,9 % (Subskala Diarrhö) und 59,1 % (Subskala Ermüdung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lag zwischen 1,9 (Subskala Ermüdung) und 10,3 Monaten (Subskala Übelkeit und Erbrechen) (siehe Tabelle 4-54). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die verschiedenen Symptomsubskalen sind in Abbildung 11 bis Abbildung 28 dargestellt. Die Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 stehen im Einklang zu den Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 01.09.2016.

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.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (10 Punkte) basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Erschöpfung	367	204 (55,6)	1,9 [1,4; 2,2]
Übelkeit und Erbrechen	367	118 (32,2)	9,3 [4,9; -]
Schmerzen	367	153 (41,7)	4,5 [2,3; 5,3]
Dyspnoe	367	137 (37,3)	7,6 [3,5; 10,2]
Schlaflosigkeit	367	139 (37,9)	4,9 [3,4; 9,4]
Appetitverlust	367	141 (38,4)	5,3 [3,5; 8,6]
Verstopfung	367	109 (29,7)	7,9 [5,1; -]
Diarrhö	367	100 (27,2)	8,3 [6,5; -]
Finanzielle Schwierigkeiten	367	87 (23,7)	Not reached [11,0; -]

a: Datenschnitt: 01.09.2016
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

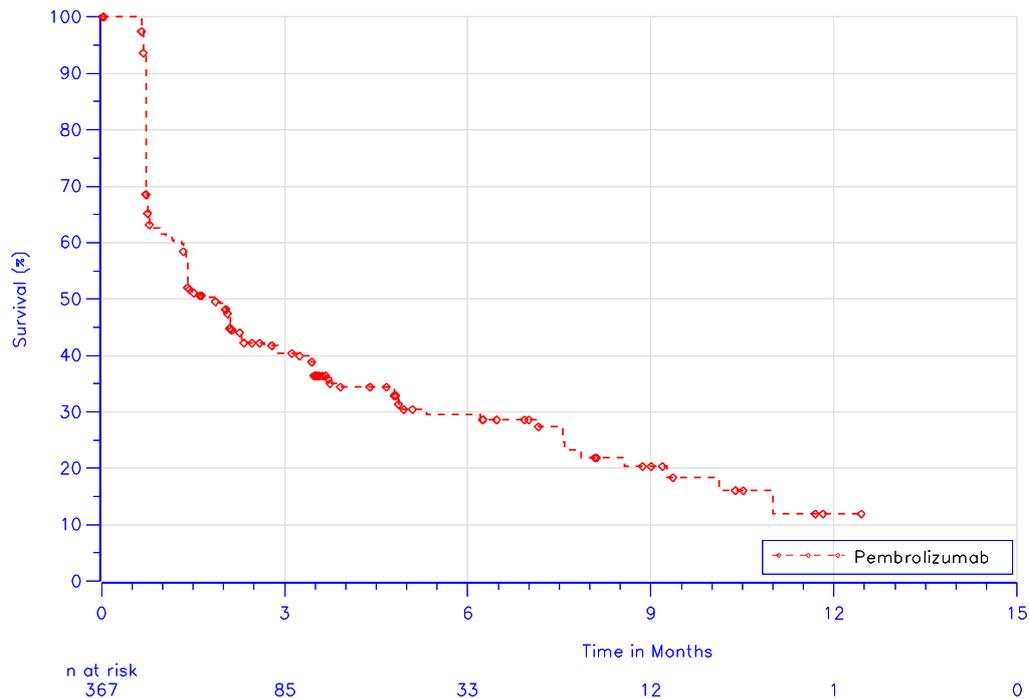
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (10 Punkte) basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Erschöpfung	367	217 (59,1)	1,9 [1,4; 2,1]
Übelkeit und Erbrechen	367	133 (36,2)	10,3 [6,4; 13,0]
Schmerzen	367	170 (46,3)	4,9 [2,6; 6,2]
Dyspnoe	367	151 (41,1)	5,6 [3,5; 10,2]
Schlaflosigkeit	367	150 (40,9)	6,3 [3,5; 11,2]
Appetitverlust	367	155 (42,2)	5,7 [3,6; 9,0]
Verstopfung	367	123 (33,5)	9,0 [6,2; -]
Diarrhö	367	117 (31,9)	9,2 [7,6; -]
Finanzielle Schwierigkeiten	367	98 (26,7)	13,0 [13,0; -]

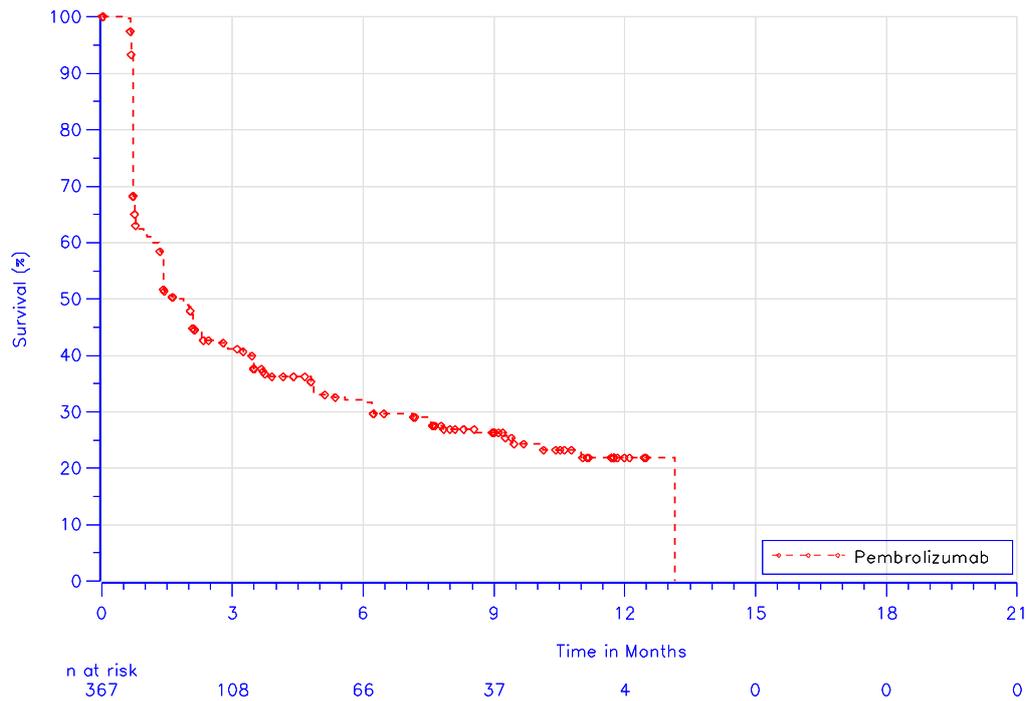
a: Datenschnitt: 09.03.2017
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall.



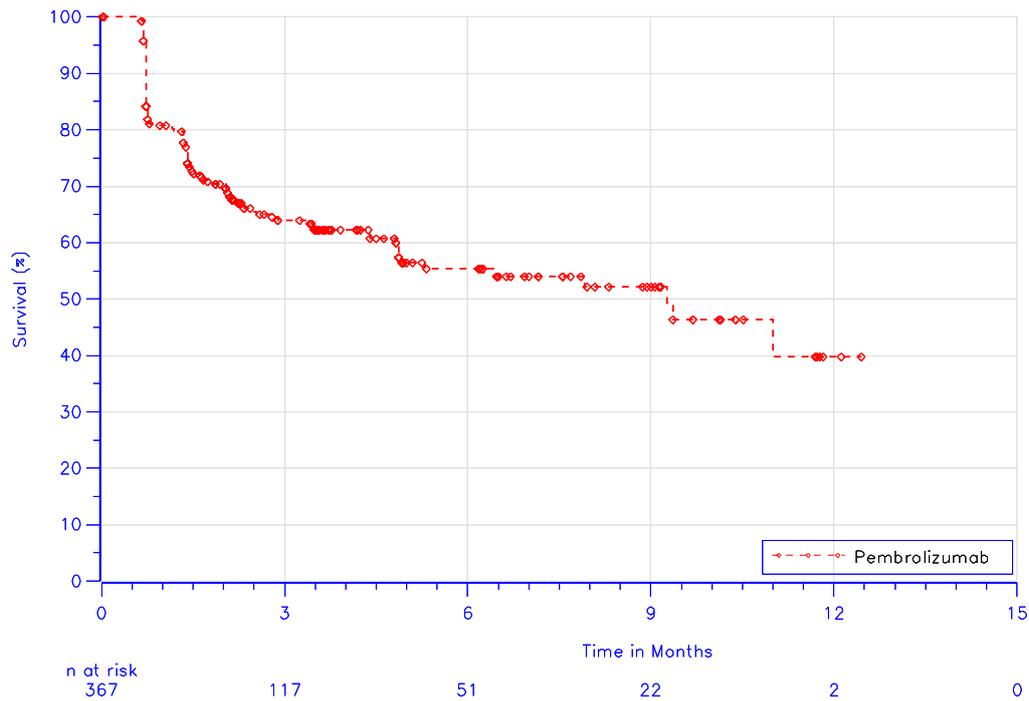
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 11: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



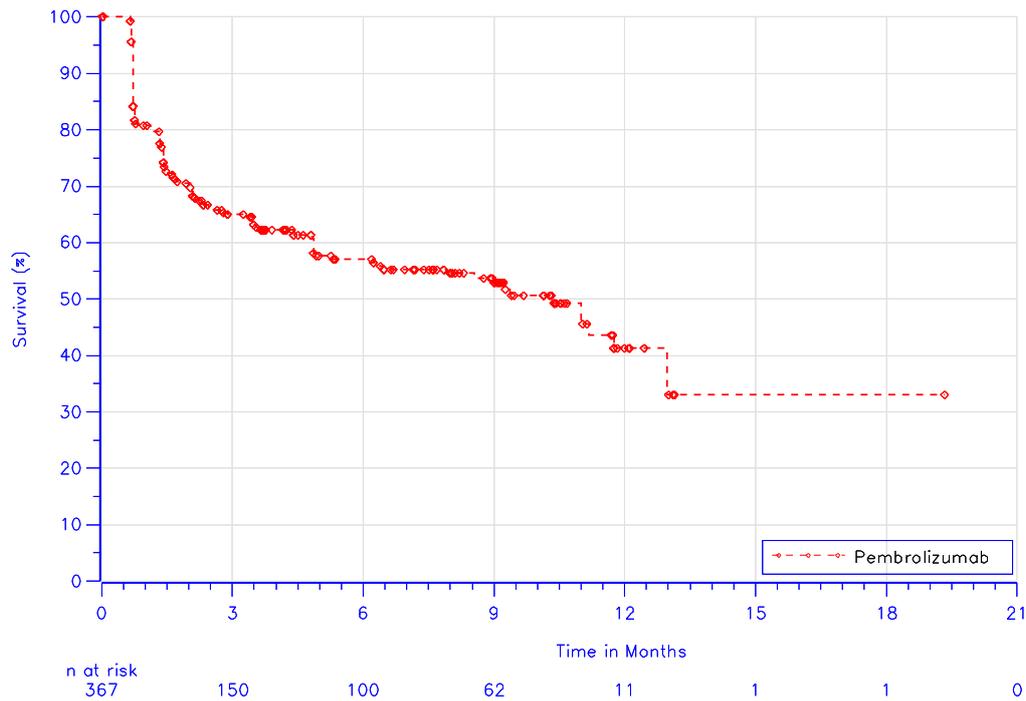
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 12: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



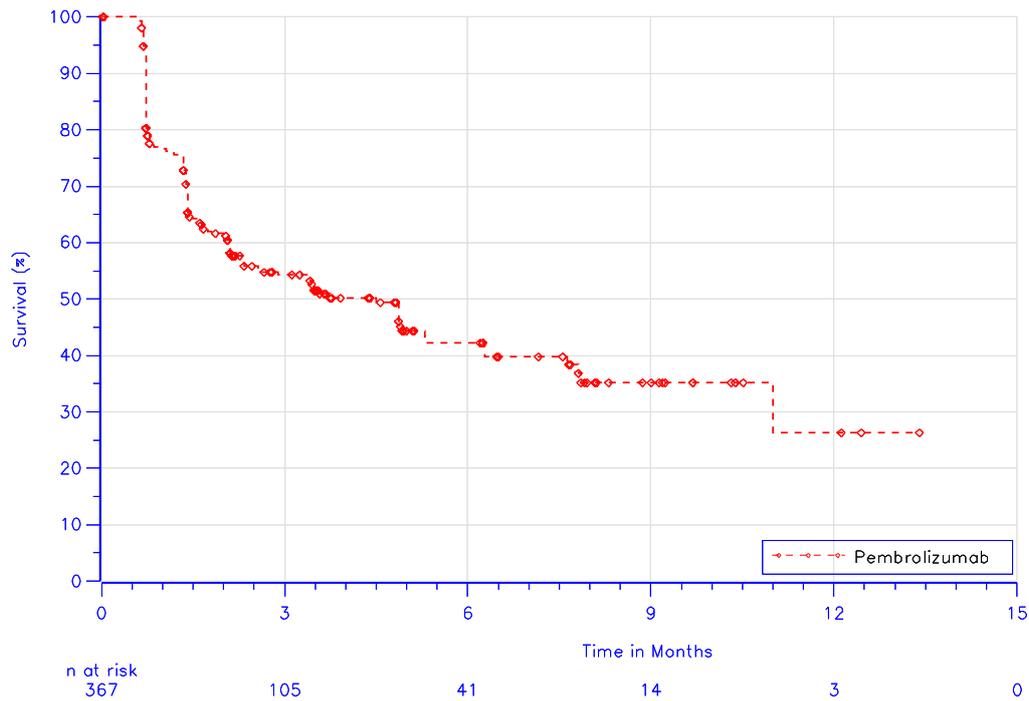
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 13: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



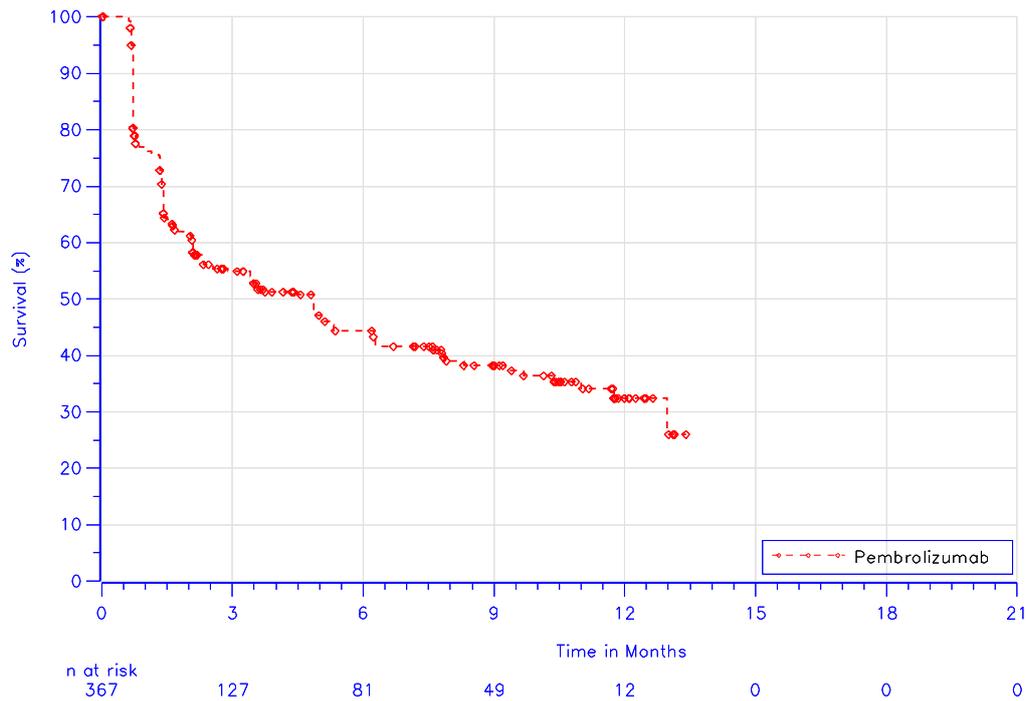
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 14: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



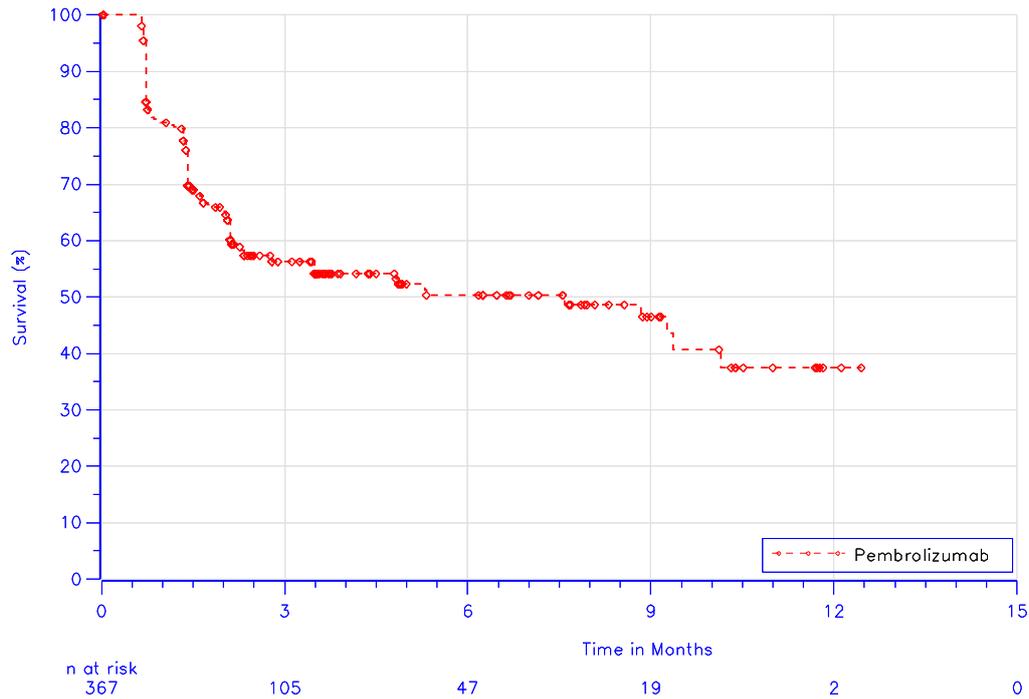
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 15: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



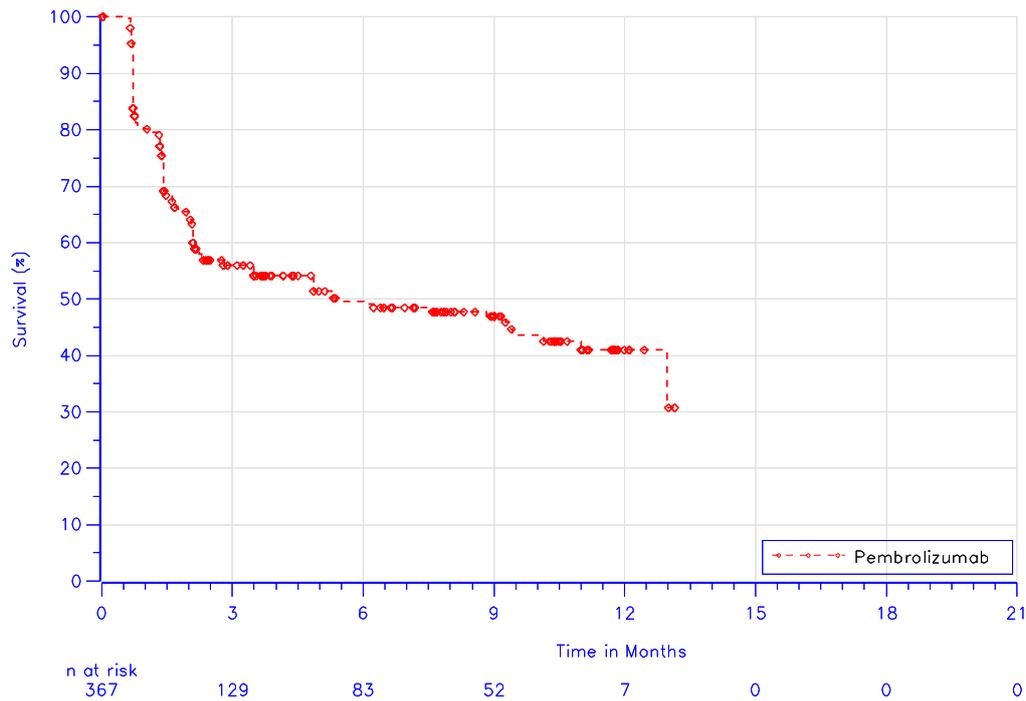
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 16: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.017) – weitere Untersuchungen



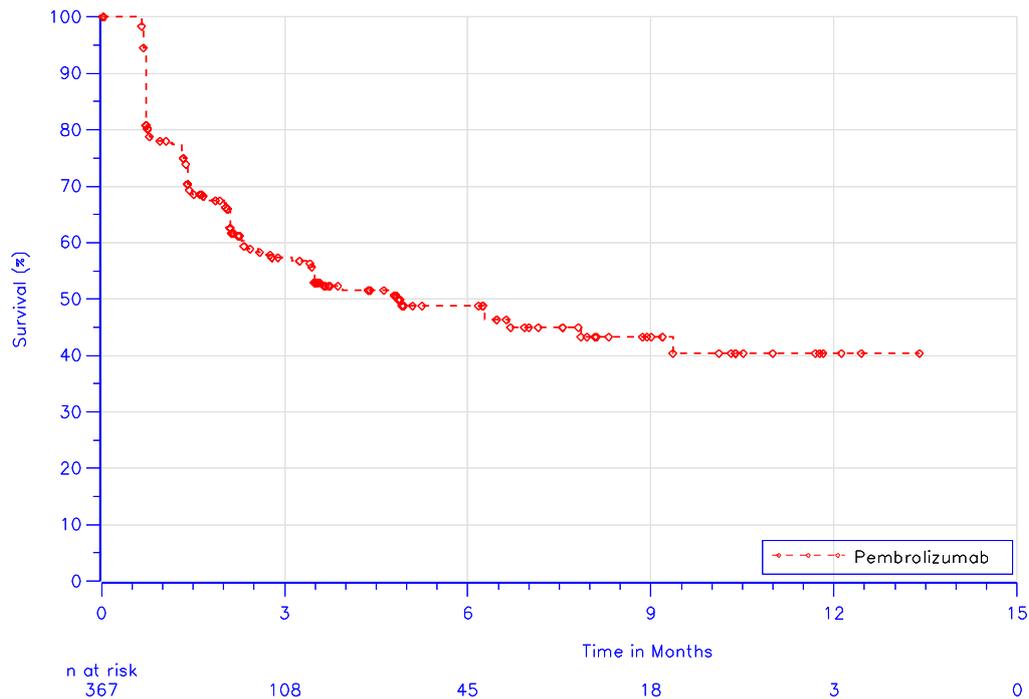
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 17: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



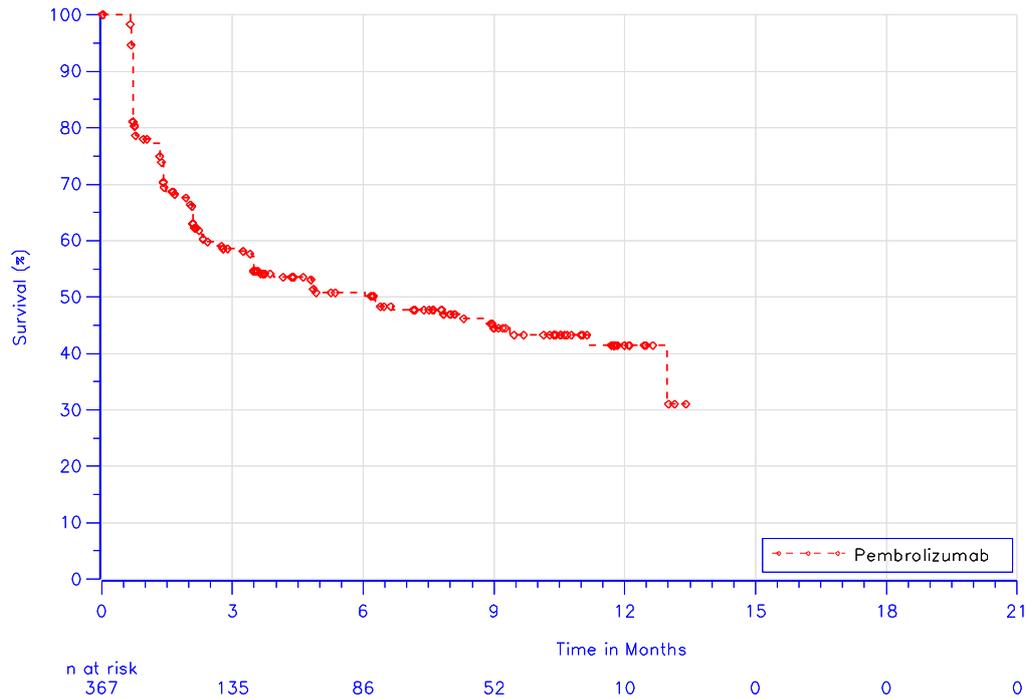
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 18: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



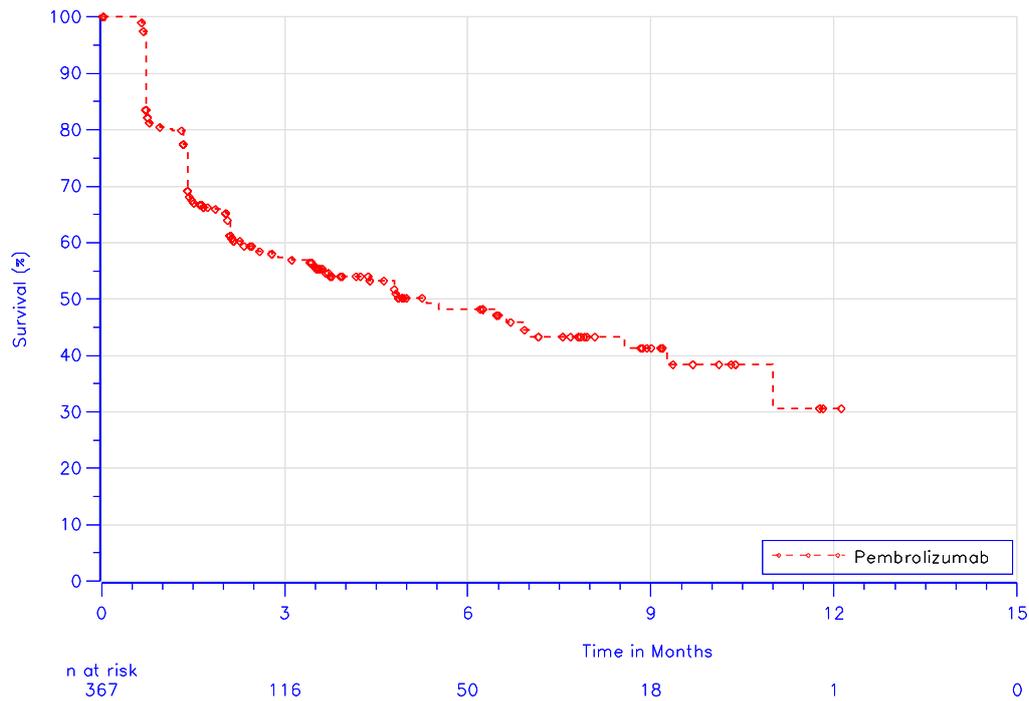
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 19: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



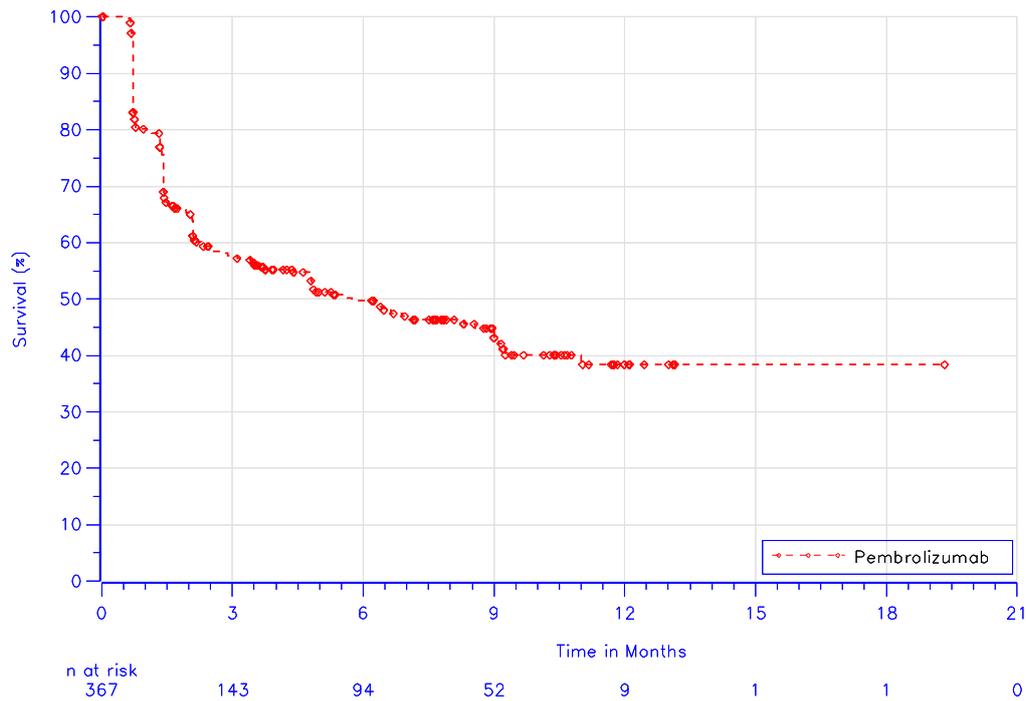
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 20: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



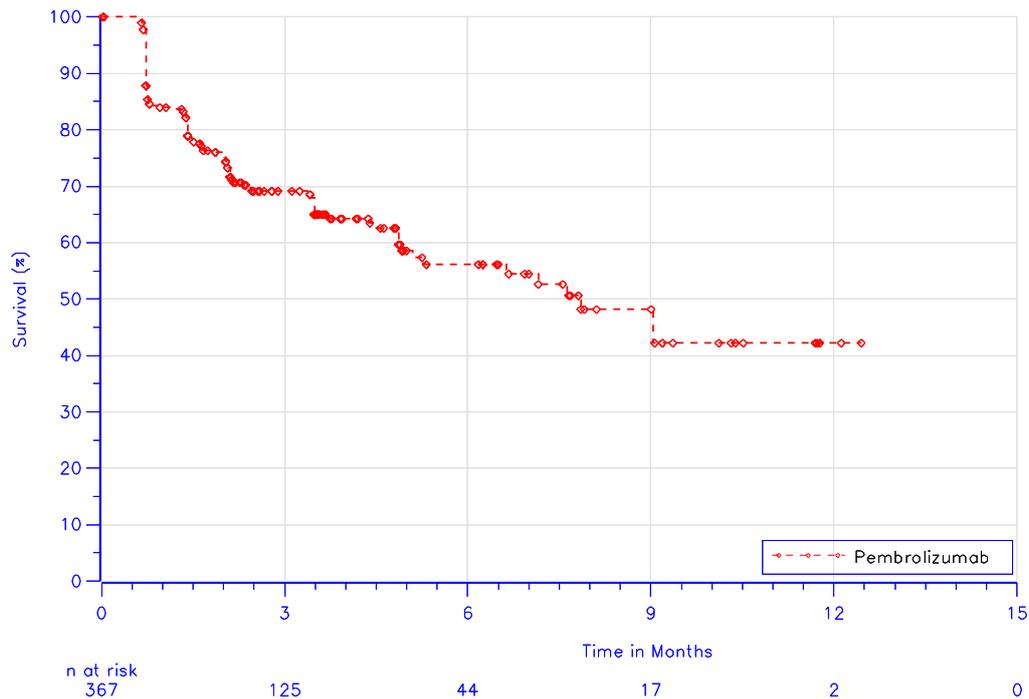
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 21: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



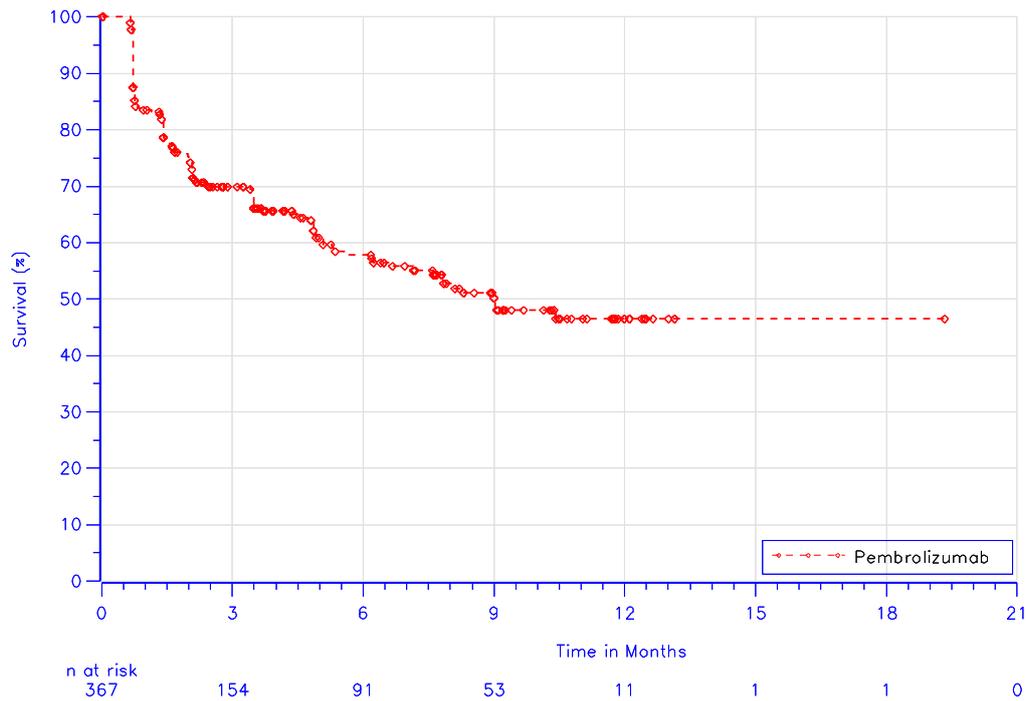
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 22: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



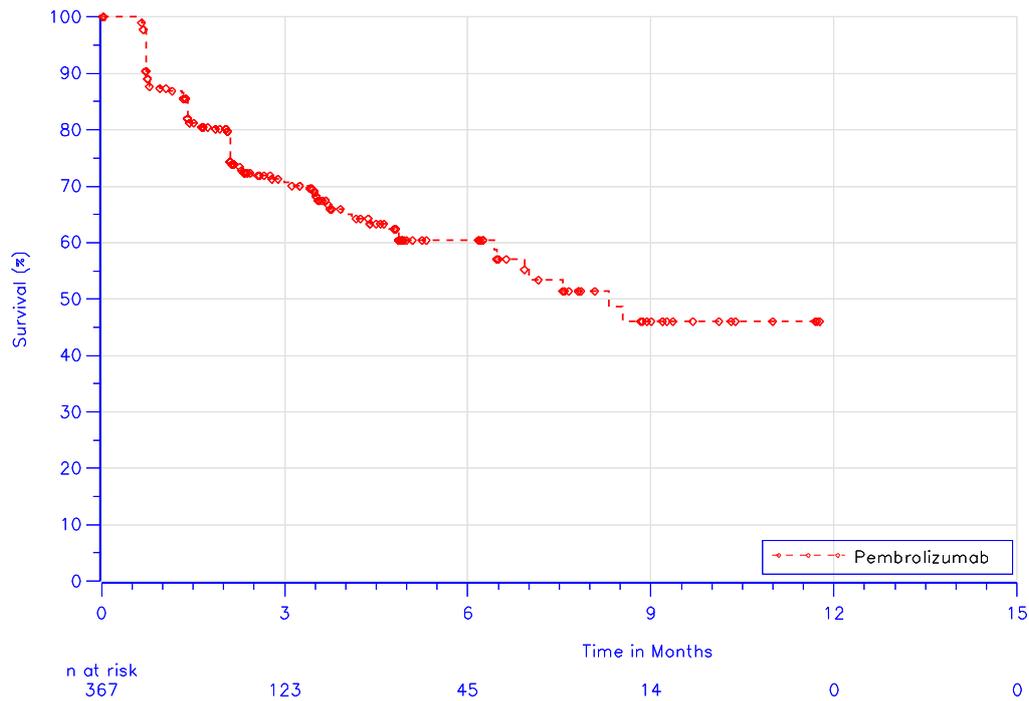
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 23: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



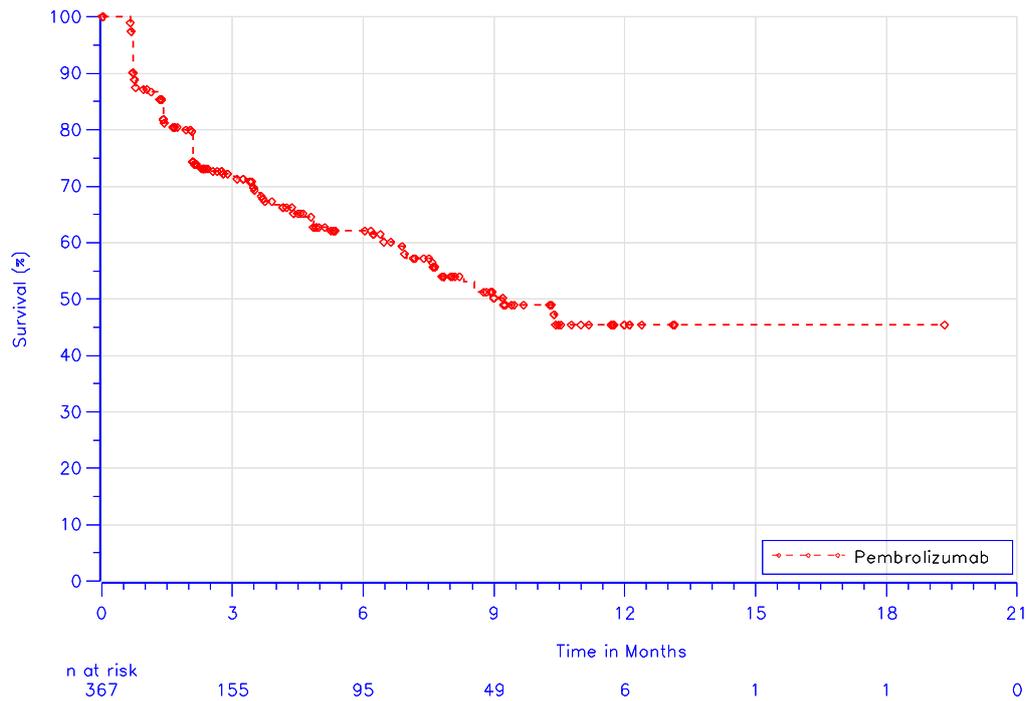
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 24: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.017) – weitere Untersuchungen



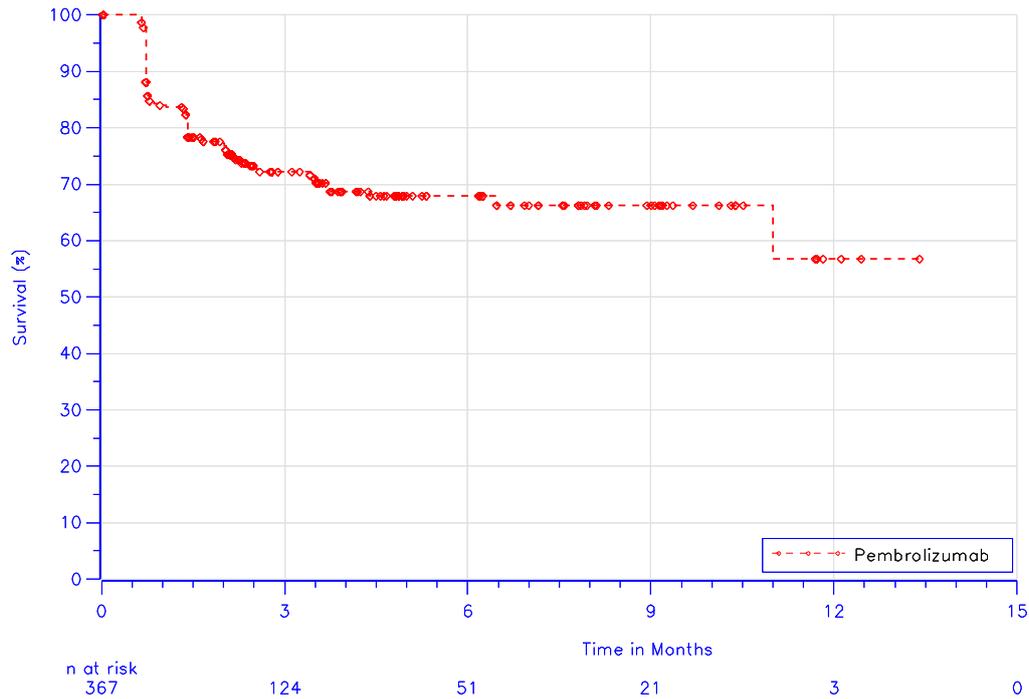
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 25: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



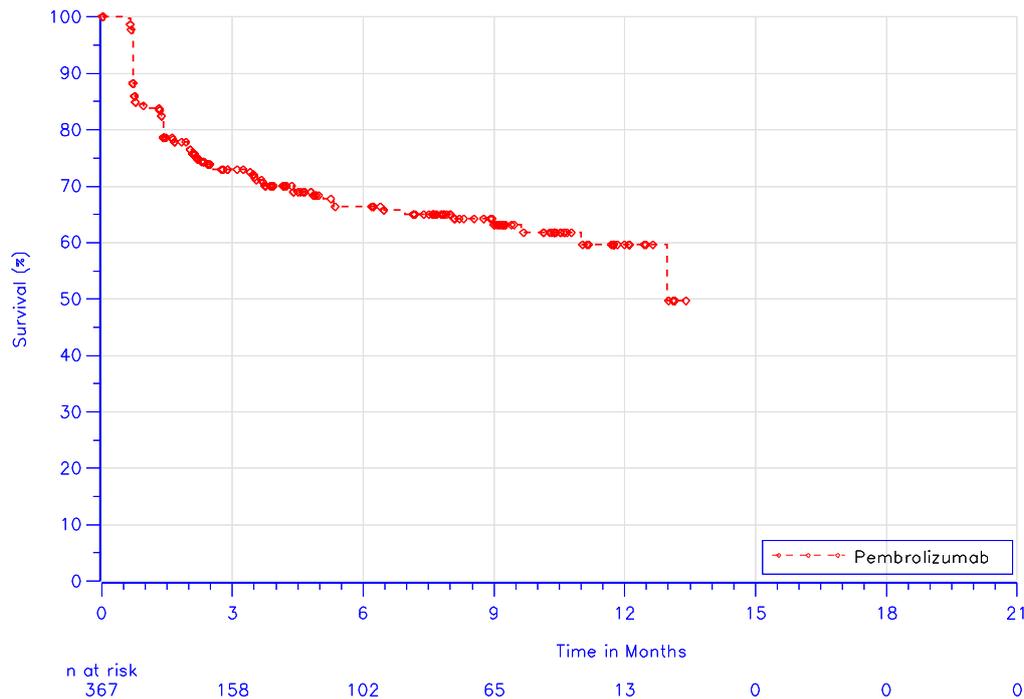
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 26: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 27: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 28: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptome (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9

Für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung sind zu Woche 9 aus deskriptiver Sicht nur geringe Veränderungen bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten (siehe Tabelle 4-56). Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu Woche 9 und zu Baseline lag bei 66,5 %. Die Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 stehen im Einklang zu den Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 01.09.2016.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Woche 9 (SE)
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen					
Erschöpfung	367	241	34,0 (27,7)	37,0 (29,1)	3,0 (1,6)
Übelkeit und Erbrechen	367	241	7,5 (17,9)	9,2 (18,8)	1,7 (1,1)
Schmerzen	367	241	29,5 (30,3)	27,5 (30,9)	-2,0 (1,8)
Dyspnoe	367	241	13,6 (23,6)	17,7 (26,5)	4,1 (1,4)
Schlaflosigkeit	367	241	26,1 (29,9)	25,7 (28,7)	-0,4 (2,0)
Appetitverlust	367	241	22,7 (30,0)	22,4 (32,1)	-0,3 (2,0)
Verstopfung	367	241	26,1 (29,7)	21,3 (29,3)	-4,8 (1,8)
Diarrhö	367	241	7,9 (17,4)	8,2 (18,3)	0,3 (1,4)
Finanzielle Schwierigkeiten	367	241	16,6 (28,1)	15,8 (26,9)	-0,8 (1,4)
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set)					
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.					

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Krankheitssymptomatik von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Woche 9 (SE)
EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen					
Erschöpfung	367	246	33,9 (27,6)	36,9 (28,9)	3,0 (1,5)
Übelkeit und Erbrechen	367	246	7,3 (17,8)	9,0 (18,7)	1,7 (1,1)
Schmerzen	367	246	29,1 (30,2)	27,2 (30,8)	-1,9 (1,8)
Dyspnoe	367	246	13,3 (23,4)	18,0 (26,9)	4,7 (1,5)
Schlaflosigkeit	367	246	26,3 (29,7)	25,6 (28,7)	-0,7 (1,9)
Appetitverlust	367	246	22,5 (29,8)	22,5 (32,0)	0,0 (1,9)
Verstopfung	367	246	26,0 (29,7)	21,1 (29,3)	-4,9 (1,8)
Diarrhö	367	246	7,7 (17,3)	8,0 (18,2)	0,3 (1,4)
Finanzielle Schwierigkeiten	367	246	16,8 (28,1)	15,7 (26,7)	-1,1 (1,4)
<p>a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set)</p> <p>EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>					

4.3.2.3.3 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 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 052	<p>Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 Fragebogens und die VAS des EQ-5D herangezogen. Patienten, die keine Verschlechterung bis zum letzten Zeitpunkt der Auswertung erfahren haben, werden zensiert.</p> <p>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 9 dargestellt.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen und der EQ-5D Fragebogen wurde zu Baseline und zu Woche 3, 6, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51 und 57 sowie bei Studienabbruch und Follow-Up der Sicherheitsdaten erhoben. Die Patienten füllten zu Beginn ihrer Studiervisite 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.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (=1), „Wenig“ (=2), „Mäßig“ (=3) und „Sehr“ (=4) zur Verfügung. Die Einschätzung des globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (=1) bis „ausgezeichnet“ (=7) reicht.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (32) 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 (13).</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität (10). Er besteht aus 2 Teilen – dem deskriptiven System und der VAS.</p> <p>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 (33).</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher</p>

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

Studie	Operationalisierung
	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 (15).
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; 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.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE 052 ^{a,b}	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt et al. 2001 ^a			Endpunkt nicht erhoben			
Carles et al. 2000 ^a			Endpunkt nicht erhoben			
Linardou et al. 2004 ^a			Endpunkt nicht erhoben			
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	unklar	unklar	unklar ^c	unklar ^c	unklar ^c	unklar ^c
Sella et Kovel 2012 ^a			Endpunkt nicht erhoben			
Kim et al. 2015			Endpunkt nicht erhoben			
a: Einarmige Studie b: APT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 052 weicht die APT-Population nicht von der ITT-Population ab. c: In der Publikation wird berichtet, dass aufgrund der niedrigen Rücklaufquote (50 %) keine aussagekräftigen Schlussfolgerungen möglich sind. Es liegen keine publizierten Daten zu den einzelnen Behandlungsrmen vor. APT: All Patients Treated; ITT: Intention to Treat.						

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 052

In der Studie KEYNOTE 052 wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9 in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen dargestellt. Darüber hinaus wurden für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität Analysen der Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte sowie die mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9 für die EQ-5D VAS dargestellt. Tabelle 4-59 zeigt die Analysepopulationen der jeweiligen Auswertungen.

Tabelle 4-59: Analysepopulationen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Analyse	Population
Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung um 10 Punkte	Patienten die mindestens eine Dosis der <u>Studienmedikation</u> verabreicht bekommen hatten und für die mindestens <u>eine Erhebung</u> patientenberichteter Endpunkte vorlag.
Mittlere Veränderung von Baseline zu Woche 9	Patienten, die mindestens eine Dosis der <u>Studienmedikation</u> verabreicht bekommen hatten und bei welchen sowohl zu <u>Woche 9</u> als auch zu <u>Baseline</u> eine patientenberichtete Evaluierung vorlag.

Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung

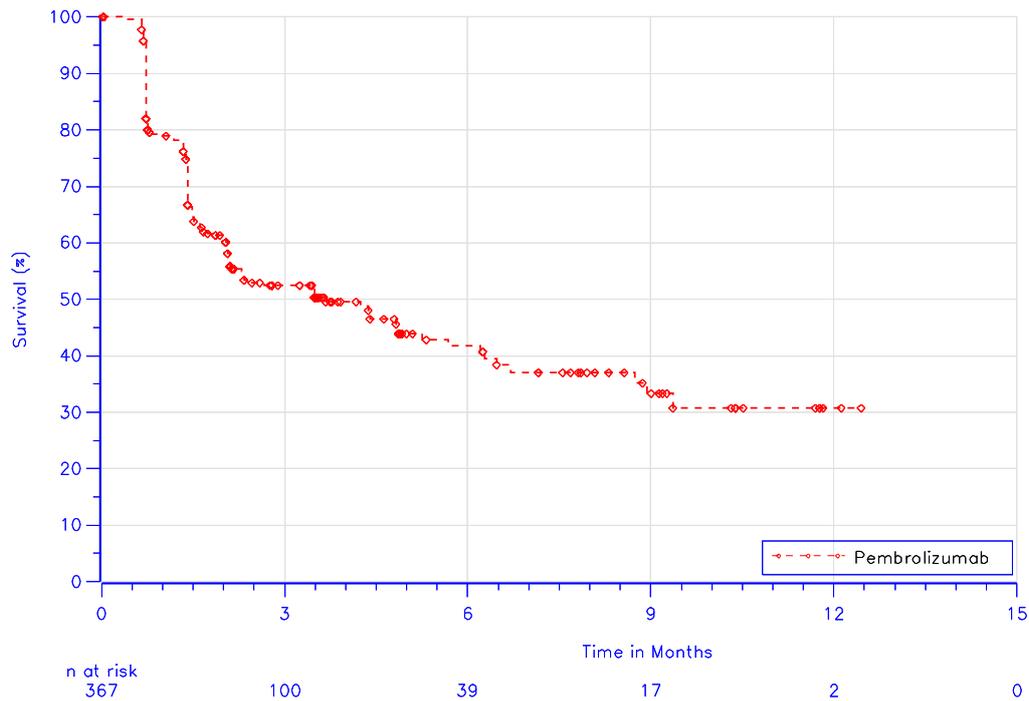
Die FAS Population der Studie KEYNOTE 052 umfasst 367 Patienten. Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 lag der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zwischen 37,3 % (Emotionale Funktion) und 52,9 % (Körperliche Funktion). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beträgt für den Globalen Gesundheitsstatus 3,5 Monate, die Körperliche Funktion 2,2 Monate, die Rollenfunktion 2,9 Monate, die Emotionale Funktion 9,0 Monate, die Kognitive Funktion 3,5 Monate und die Soziale Funktion 3,5 Monate. Die Ergebnisse für die Verschlechterung der EQ-5D VAS um 10 Punkte bzw. 7 Punkte sind in Tabelle 4-61 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag bei 48,2 % und bei 52,0 % für die Verschlechterung um 7 Punkte. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität beträgt bei der Verschlechterung um 10 Punkte 3,5 Monate und 2,1 Monate bei der Verschlechterung um 7 Punkte (siehe Tabelle 4-61).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen			
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	157 (42,8)	3,7 [2,1; 5,3]
Körperliche Funktion	367	169 (46,0)	2,2 [1,9; 3,7]
Rollenfunktion	367	168 (45,8)	2,7 [2,1; 4,2]
Emotionale Funktion	367	119 (32,4)	Not reached [4,8; -]
Kognitive Funktion	367	153 (41,7)	3,5 [2,1; 6,3]
Soziale Funktion	367	159 (43,3)	3,5 [2,1; 4,9]
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	367	162 (44,1)	2,8 [1,7; 6,2]
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	367	177 (48,2)	2,1 [1,4; 3,6]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (7 Punkte für den EQ-5D VAS) d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala.			

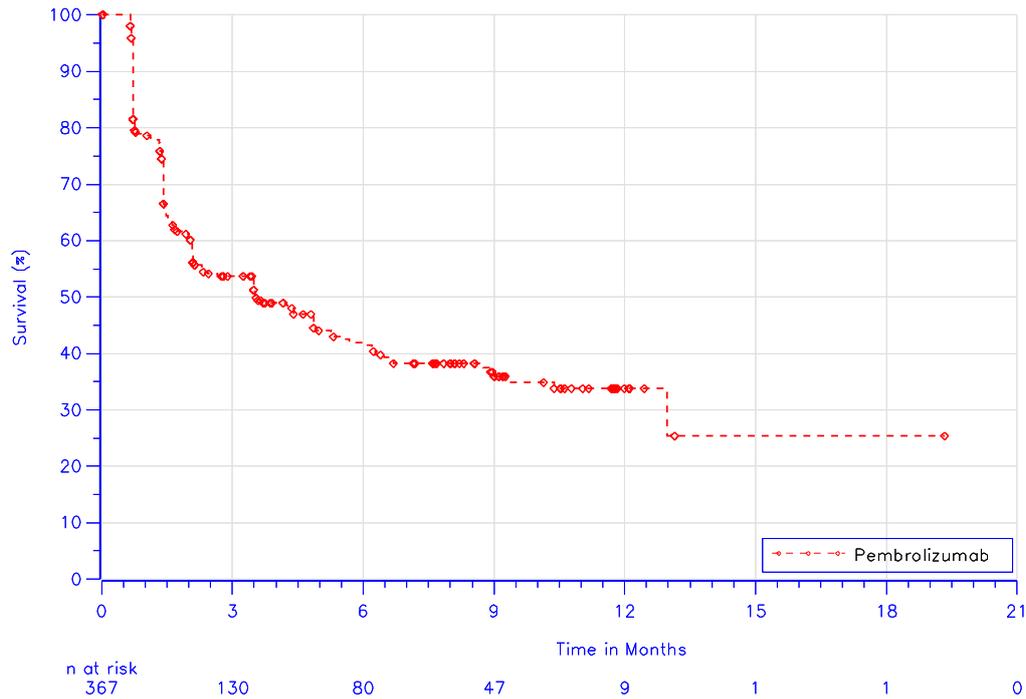
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen			
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	175 (47,7)	3,5 [2,1;4,9]
Körperliche Funktion	367	194 (52,9)	2,2 [1,9;4,5]
Rollenfunktion	367	190 (51,8)	2,9 [2,1;3,7]
Emotionale Funktion	367	137 (37,3)	9,0 [4,9;-]
Kognitive Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1;6,2]
Soziale Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1;4,9]
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte	367	177 (48,2)	3,5 [1,7;5,0]
Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte	367	191 (52,0)	2,1 [1,4;3,5]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (7 Punkte für den EQ-5D VAS)			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala.			



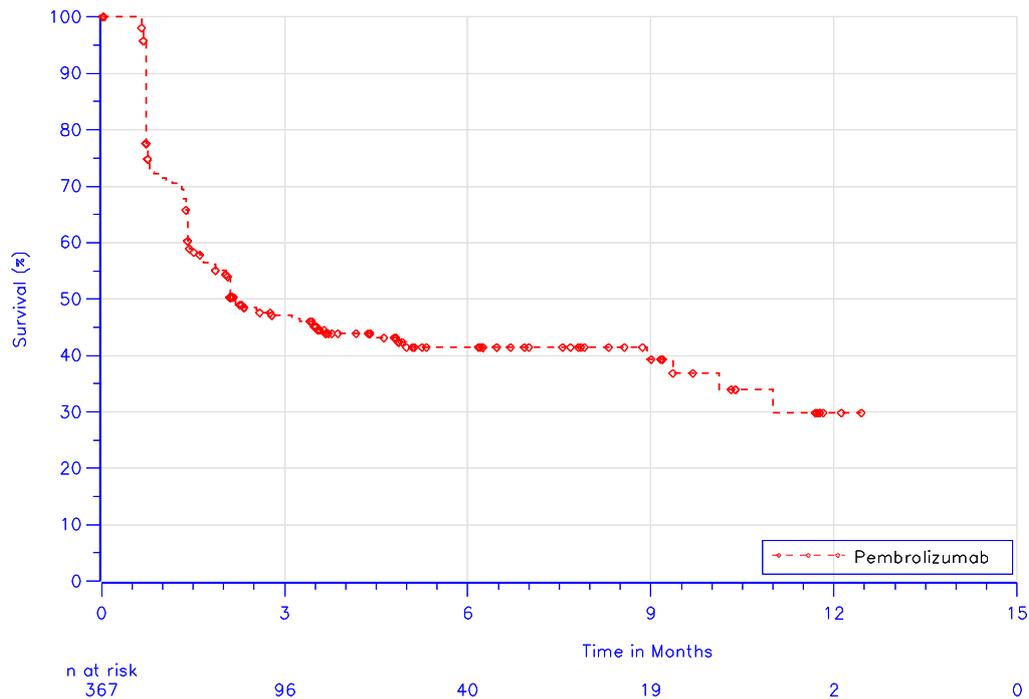
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 29: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



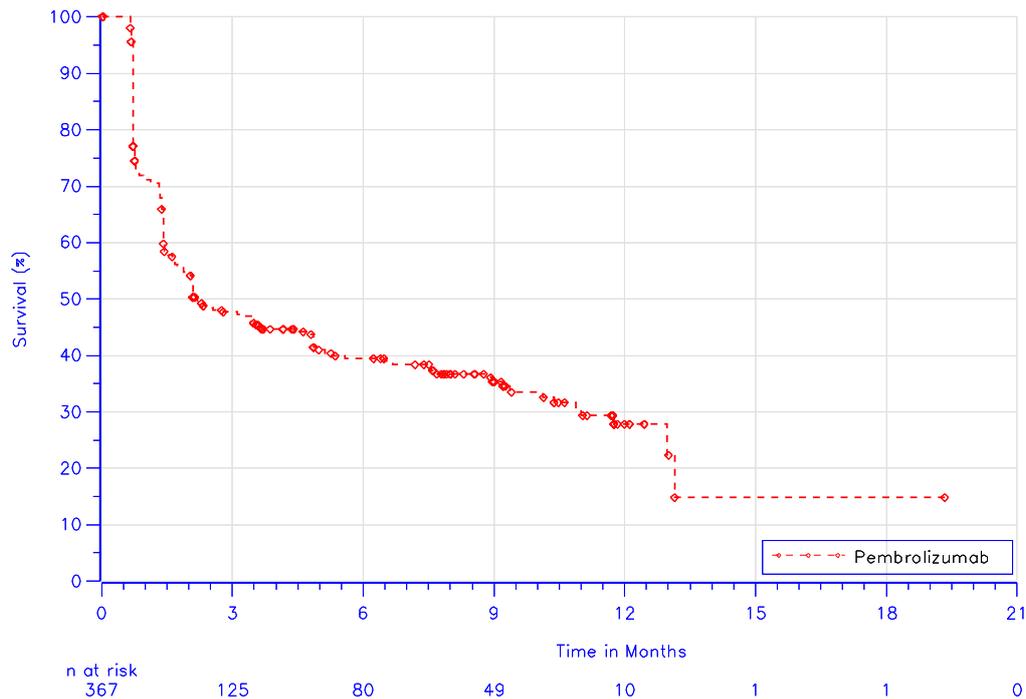
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 30: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



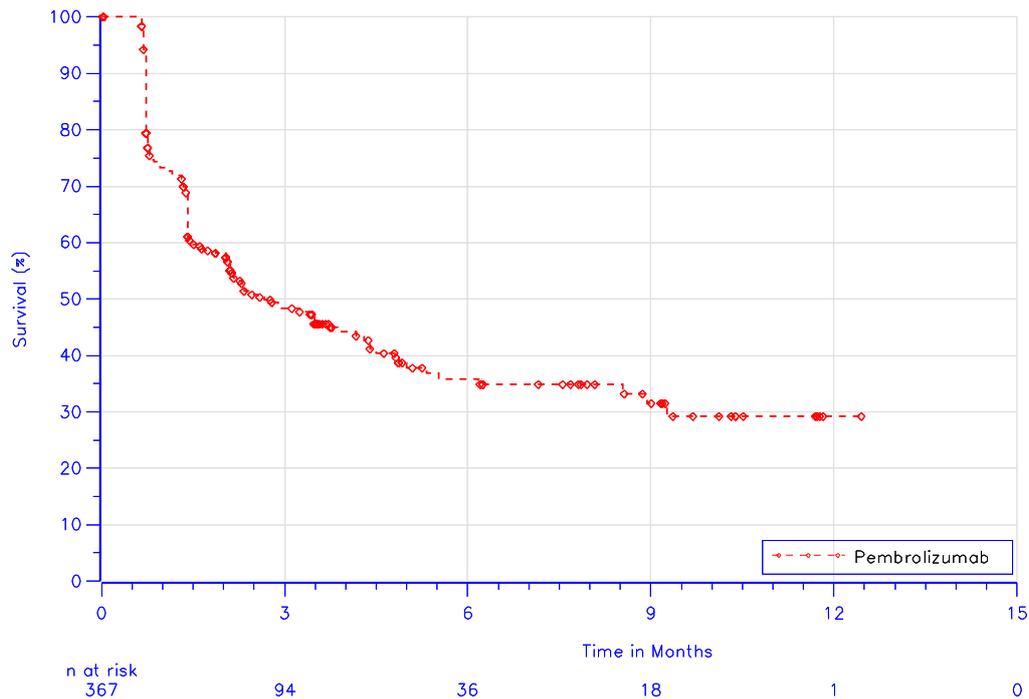
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 31: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



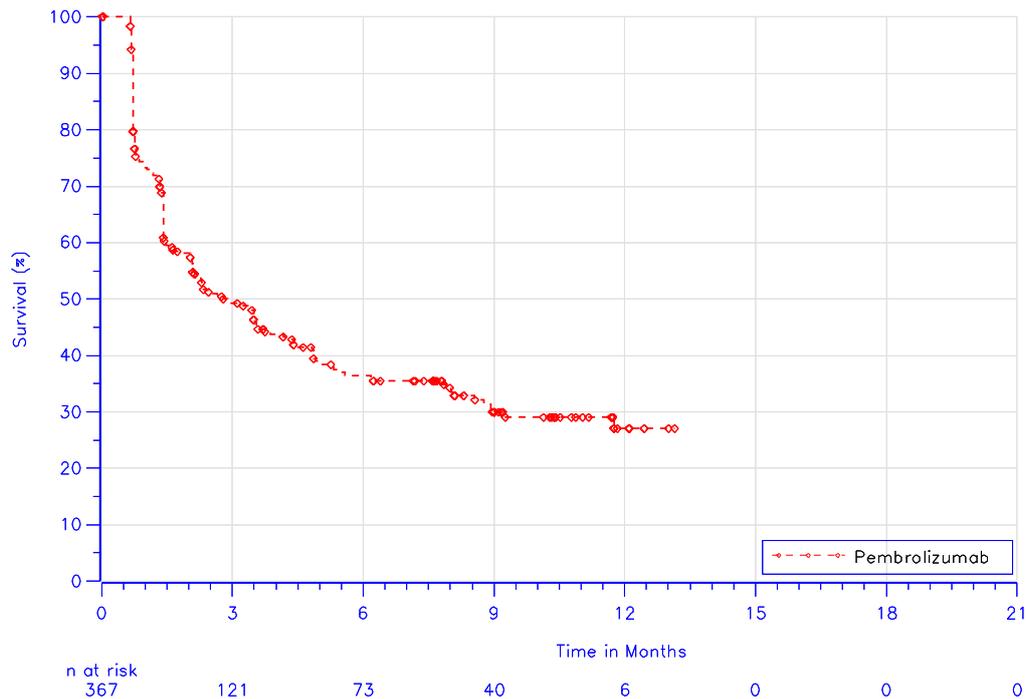
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 32: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



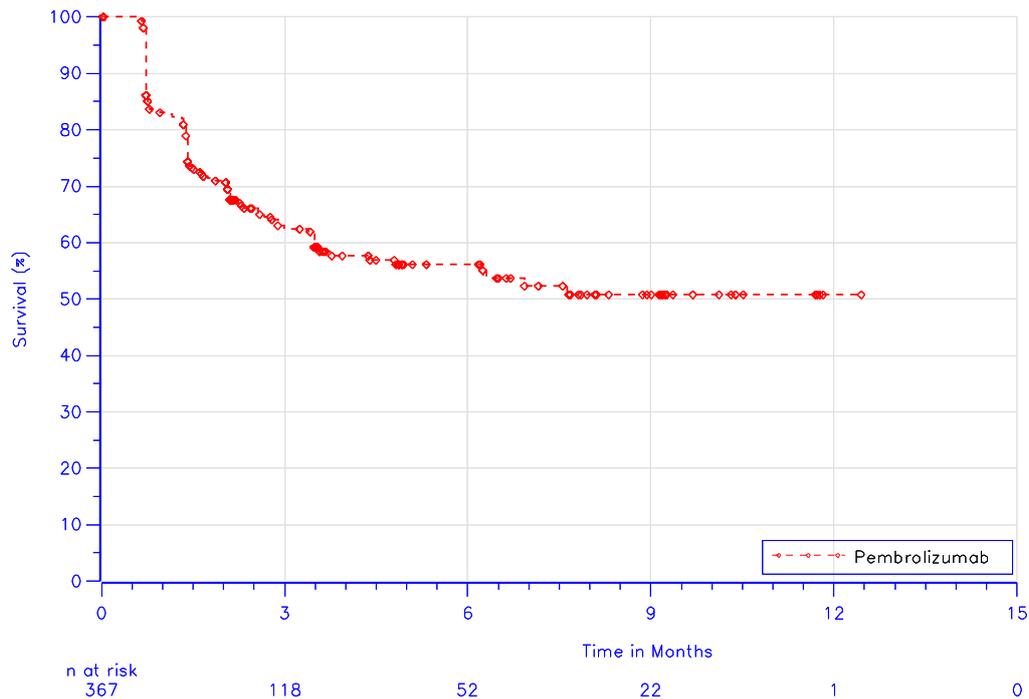
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 33: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



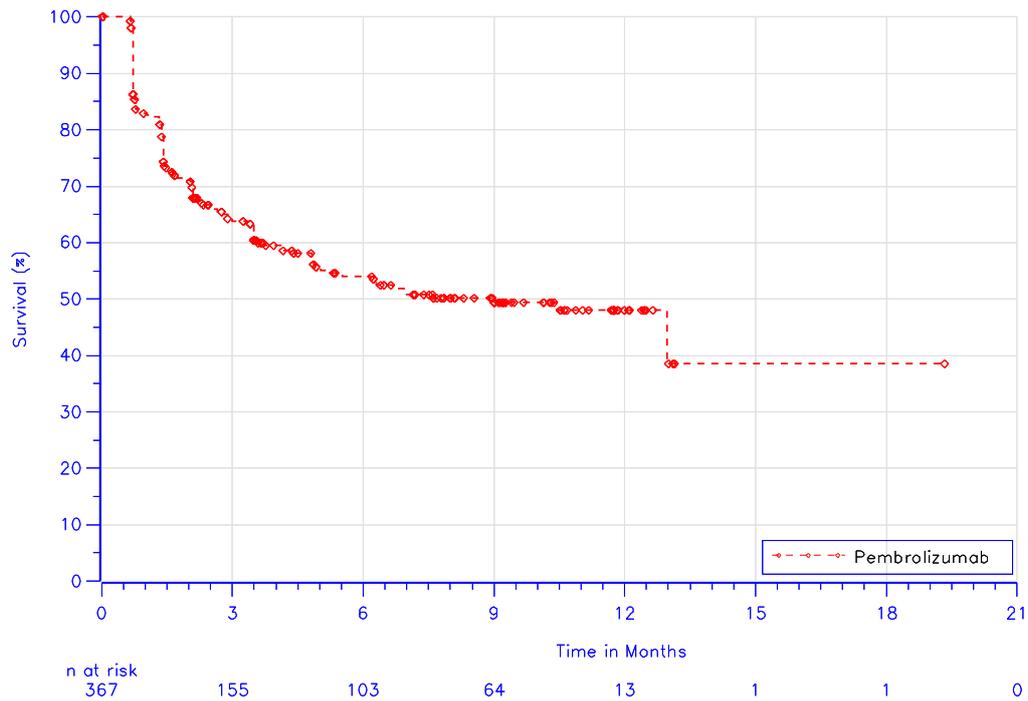
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 34: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



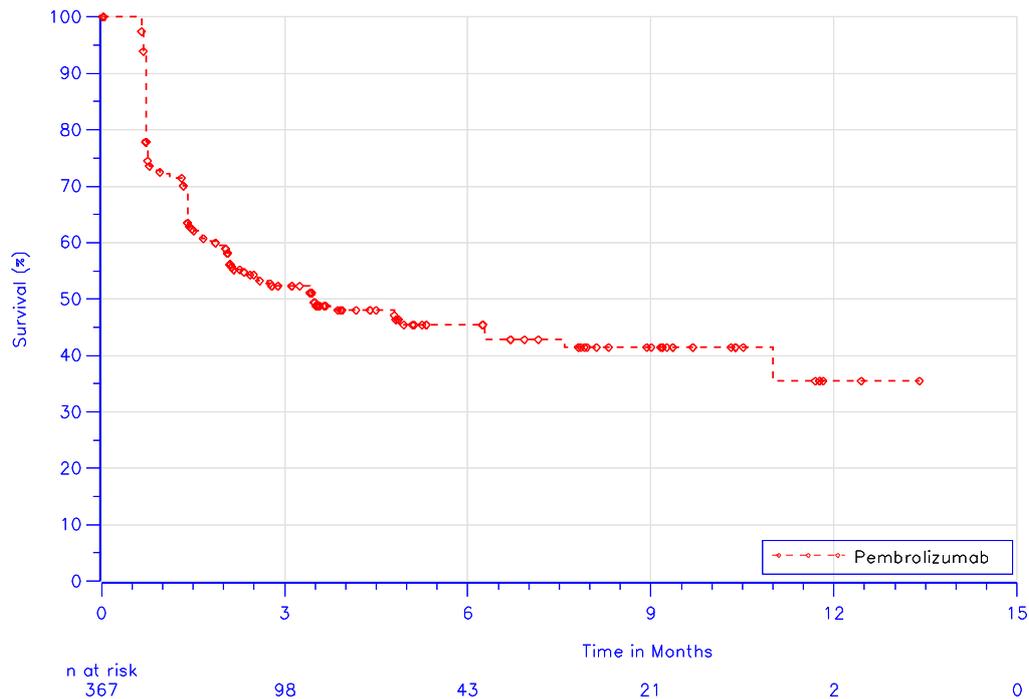
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 35: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



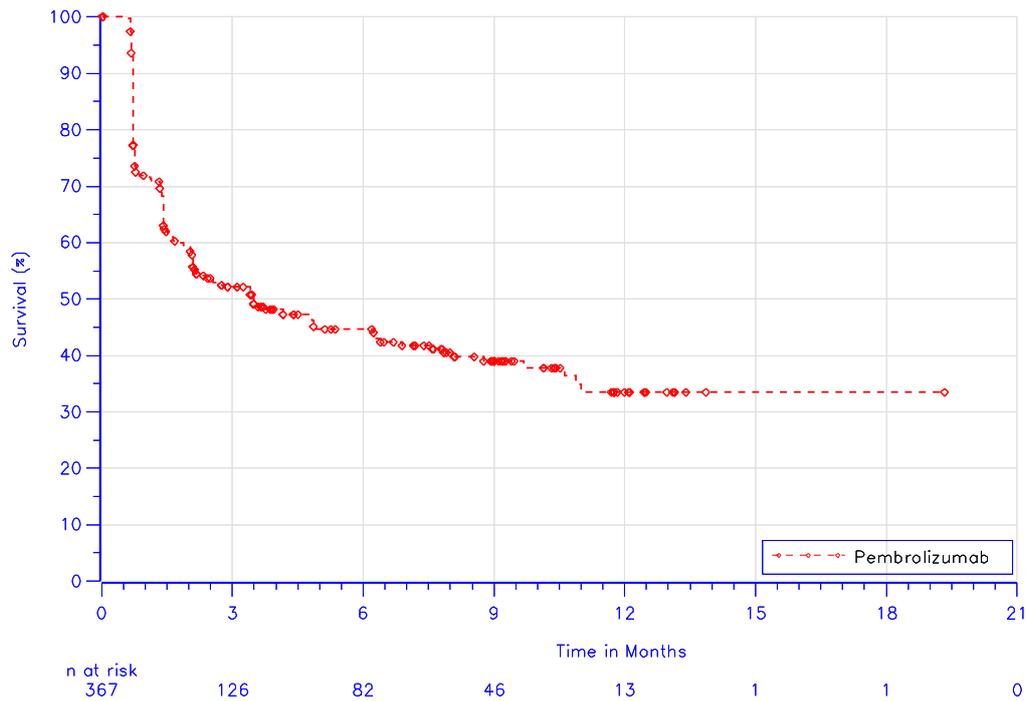
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 36: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



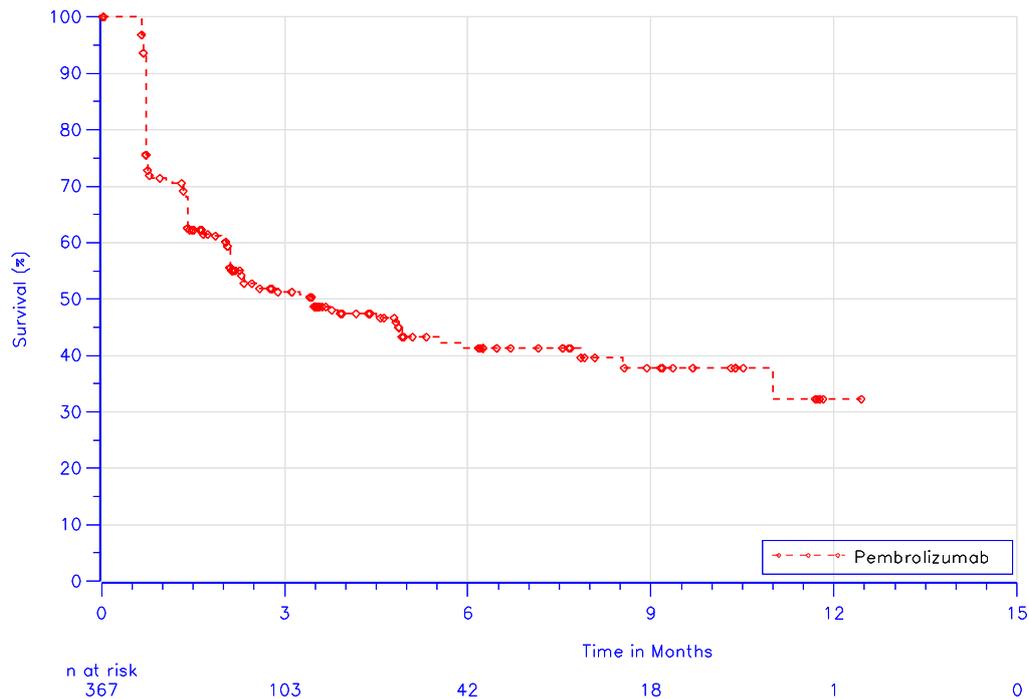
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 37: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



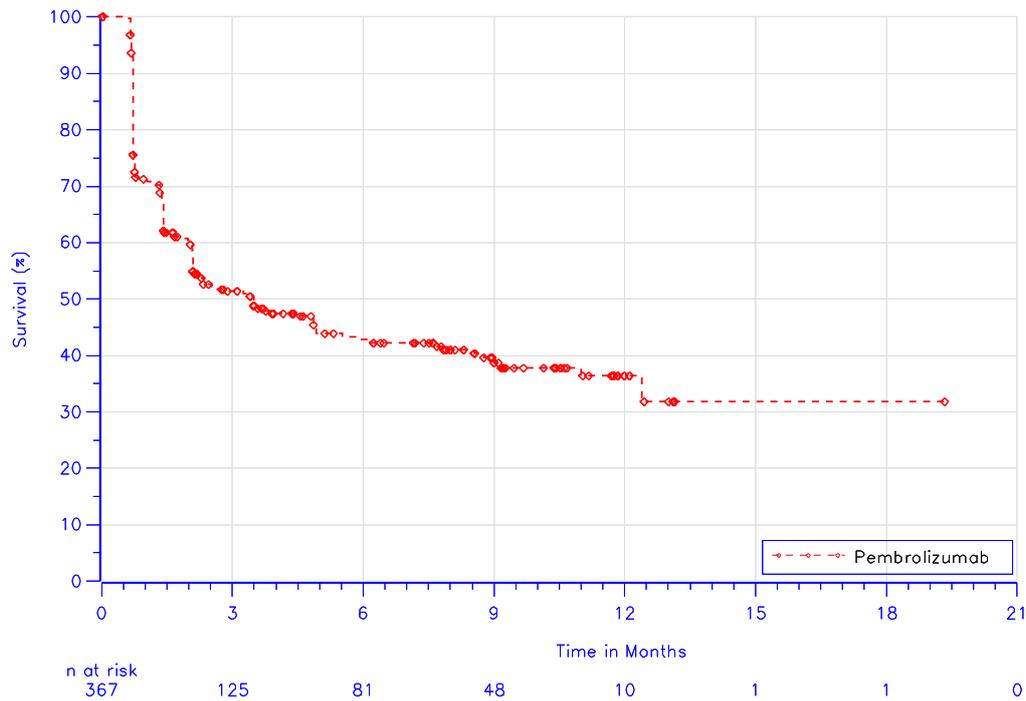
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 38: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



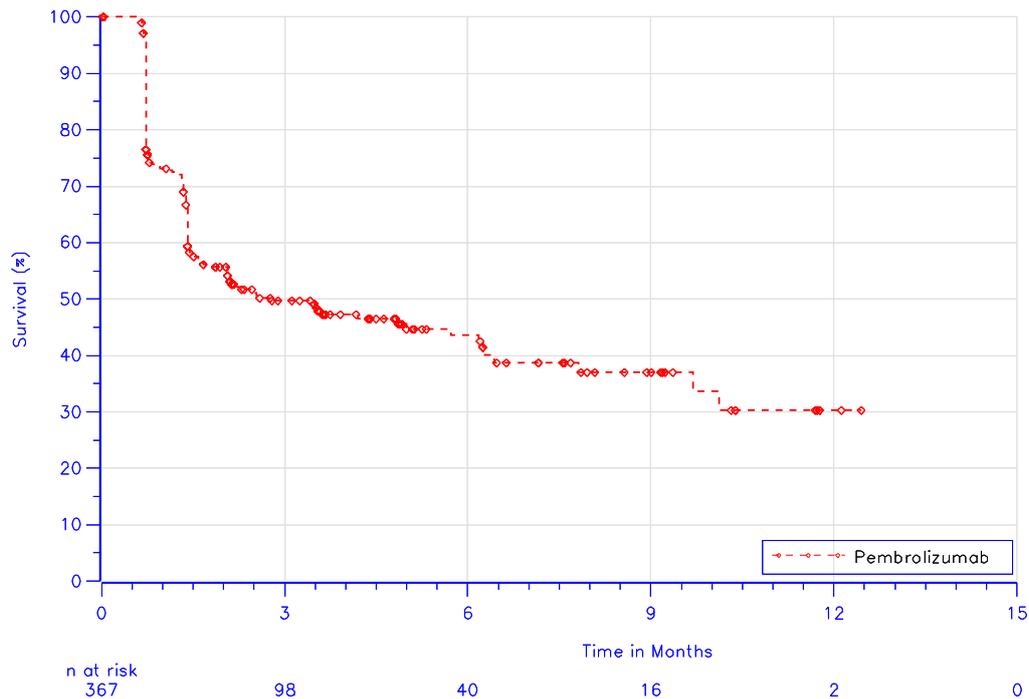
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 39: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



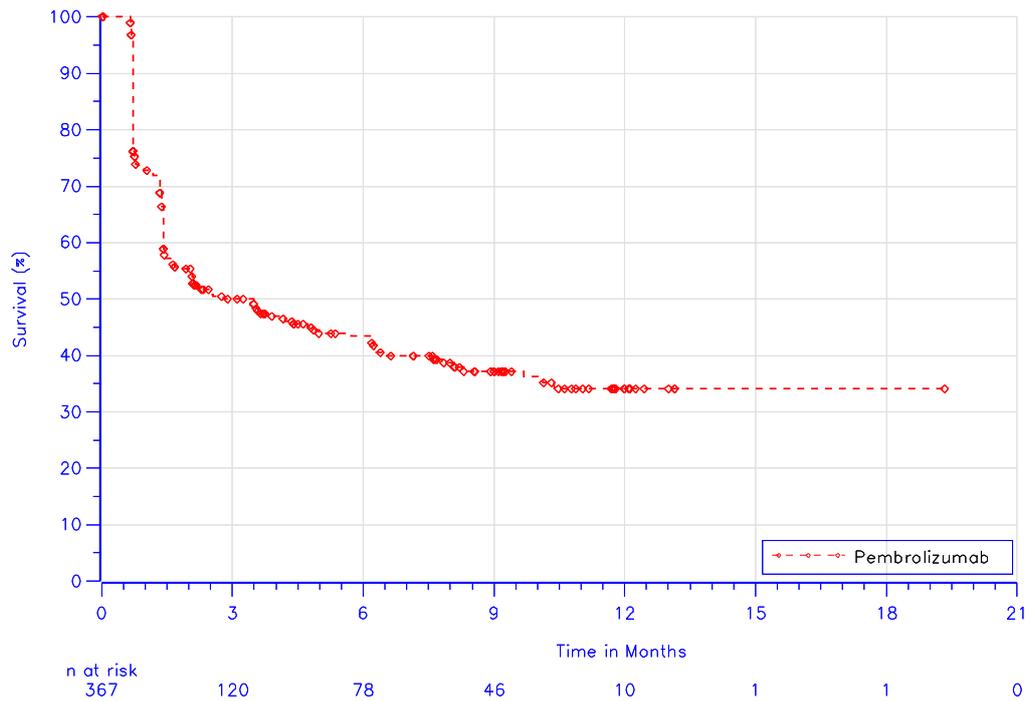
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 40: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



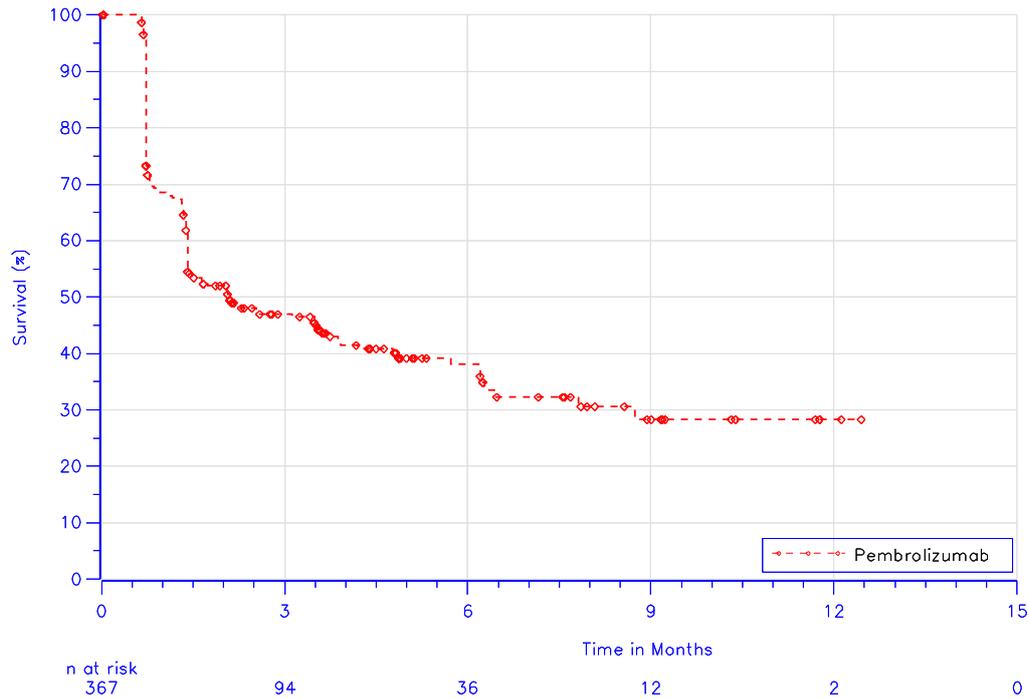
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 41: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



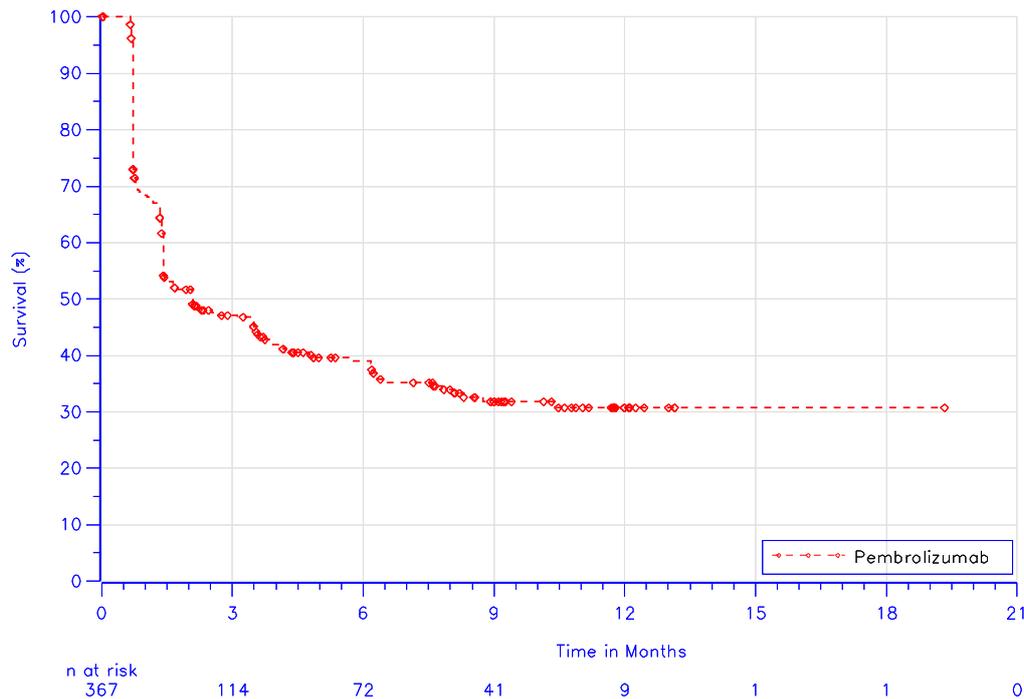
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 42: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (10 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 43: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 44: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7 Punkte): Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9

Für alle EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sowie für die VAS des EQ-5D sind zu Woche 9 aus deskriptiver Sicht keine klinisch relevanten Veränderungen bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten. (siehe Tabelle 4-70). Die Auswertungen des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 stehen im Einklang zu den Auswertungen des ersten Datenschnitts vom 01.09.2016. Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 zu Woche 9 und zu Baseline lag bei 66,5 %. Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS zu Woche 9 und zu Baseline lag bei 66,8 %.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Woche 9 (SE)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	241	65,0 (22,2)	65,5 (22,9)	0,5 (1,4)
Körperliche Funktion	367	241	72,1 (25,6)	68,8 (28,5)	-3,3 (1,4)
Rollenfunktion	367	241	71,8 (32,9)	70,4 (32,8)	-1,4 (1,8)
Emotionale Funktion	367	241	78,3 (23,7)	78,9 (24,7)	0,7 (1,3)
Kognitive Funktion	367	241	84,5 (21,5)	82,6 (23,8)	-1,9 (1,3)
Soziale Funktion	367	241	76,3 (29,4)	75,2 (28,9)	-1,1 (1,7)
EQ-5D VAS					
EQ-5D	367	242	71,5 (20,1)	71,0 (20,9)	-0,5 (1,4)
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set)					
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; LQ: Lebensqualität; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.					

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Mittlere Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline zu Woche 9 basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
	N ^b	N ^c	Mittelwert zu Studienbeginn (SD)	Mittelwert zu Woche 9 (SD)	Mittlere Änderung seit Studienbeginn zu Woche 9 (SE)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	246	65,1 (22,1)	65,6 (22,8)	0,4 (1,3)
Körperliche Funktion	367	246	72,4 (25,5)	68,8 (28,4)	-3,6 (1,3)
Rollenfunktion	367	246	72,0 (32,6)	70,7 (32,7)	-1,4 (1,7)
Emotionale Funktion	367	246	78,3 (23,5)	79,0 (24,5)	0,7 (1,3)
Kognitive Funktion	367	246	84,6 (21,4)	82,6 (23,6)	-2,0 (1,2)
Soziale Funktion	367	246	76,4 (29,2)	75,1 (28,8)	-1,4 (1,7)
EQ-5D VAS					
EQ-5D	367	247	71,6 (20,0)	71,0 (20,7)	-0,6 (1,4)
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen (Full Analysis Set)					
EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; LQ: Lebensqualität; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.					

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 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 052	<p>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.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die APaT-Analyse eingeschlossen. Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert (34). 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Spezifische unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse – Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)^a
Bellmunt et al. 2001	Toxizität wurde gemäß NCI-CTC Kriterien bewertet. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Auswertung eingeschlossen. Berichtet werden die schlimmsten Toxizitäten je Patient (Preferred Terms).
Carles et al. 2000	Toxizität wurde gemäß NCI-CTC Kriterien (Dezember 1994) bewertet. Berichtet werden hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität (Preferred Terms).
Linardou et al. 2004	Toxizität wurde vor jedem Behandlungszyklus analysiert und gemäß NCI-CTC Kriterien (Version 2.0) bewertet. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen. Berichtet werden hämatologische und nicht-hämatologische Toxizität (Preferred Terms).
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	Es wurden die häufigsten Toxizitäten berichtet (Preferred Terms).
Sella et Kovel 2012	Toxizität wurde gemäß CTC-Kriterien (Common Toxicity Criteria) Version 2.0 bewertet. Vor jedem Zyklus wurden alle Patienten einer Untersuchung der kompletten Krankengeschichte, des körperlichen Zustands, des Blutbilds, der Blutchemie und des gemessenen Kreatinins unterzogen. Berichtet werden die unerwünschten Ereignisse nach Preferred Terms.

Studie	Operationalisierung
Kim et al. 2015	Unerwünschte Ereignisse wurden in jedem Zyklus gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Event (CTCAE) Version 4.0 bewertet. Berichtet wurden die Toxizitäten \geq Grad 2 (Preferred Terms).
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 Entwicklungsprogramms.	
AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; CTC: Common Toxicity Criteria; NCI-CTC: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria; 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.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KEYNOTE052 ^{a,b}	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Bellmunt et al. 2001 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Carles et al. 2000 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Linardou et al. 2004 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	unklar	unklar	ja	ja	ja	unklar
Sella et Kovel 2012 ^a	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Kim et al. 2015 ^c	hoch	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
a: Einarmige Studie b: APaT-Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 052 weicht die APT-Population nicht von der ITT-Population ab. c: Retrospektive Studie APaT: All Patients as Treated; ITT: Intention to Treat.						

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 052

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	370	354 (95,7)	0,5 [0,4; 0,6]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	370	153 (41,4)	8,0 [6,3; 10,7]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	370	199 (53,8)	3,9 [3,0; 5,7]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	370	41 (11,1)	Not reached [11,0; -]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall.			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

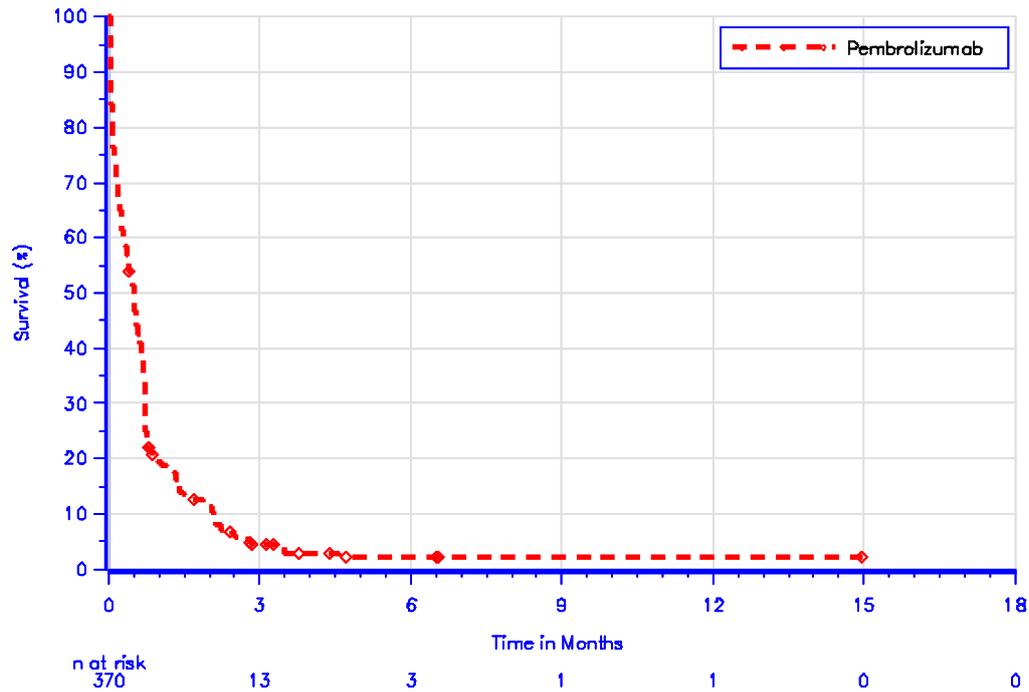
Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	370	361 (97,6)	0,5 [0,4; 0,5]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	370	176 (47,6)	8,8 [6,7; 11,0]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	370	223 (60,3)	4,1 [3,0; 5,5]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	370	52 (14,1)	Not reached [-; -]

a: Datenschnitt: 09.03.2017
b: All Patients as Treated Population (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall.

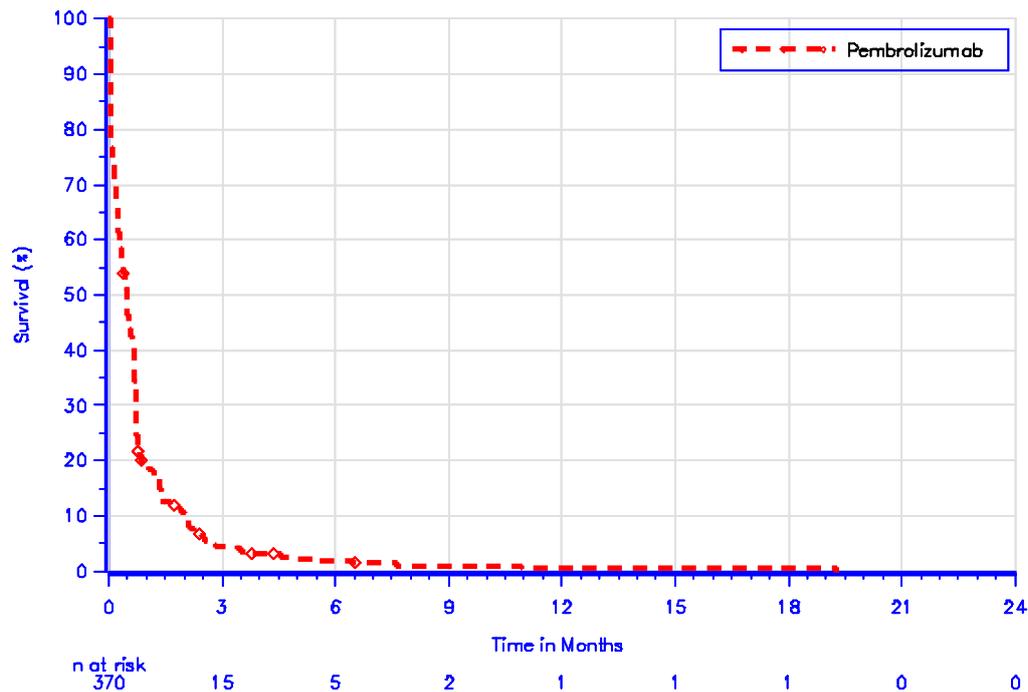
Unerwünschte Ereignisse gesamt

Die Studie KEYNOTE 052 umfasst 370 Patienten. Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 wurde für 361 (97,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten eines unerwünschten Ereignisses beträgt 0,5 Monate (95 %-KI: [0,4; 0,5]) (siehe Tabelle 4-67 und Abbildung 46).



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 45: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

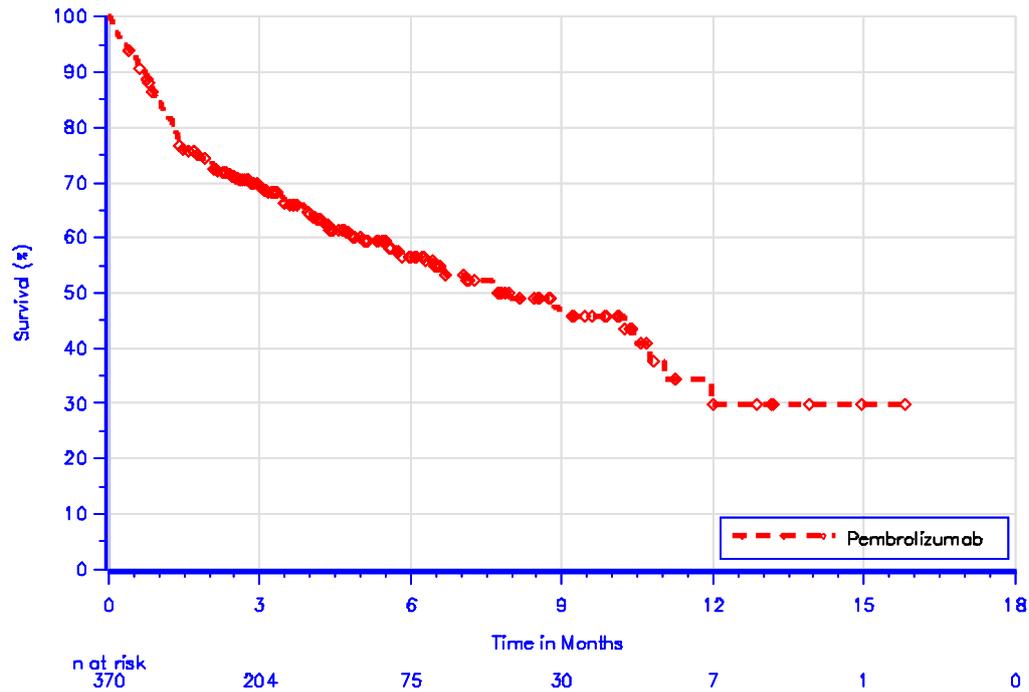


Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 46: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

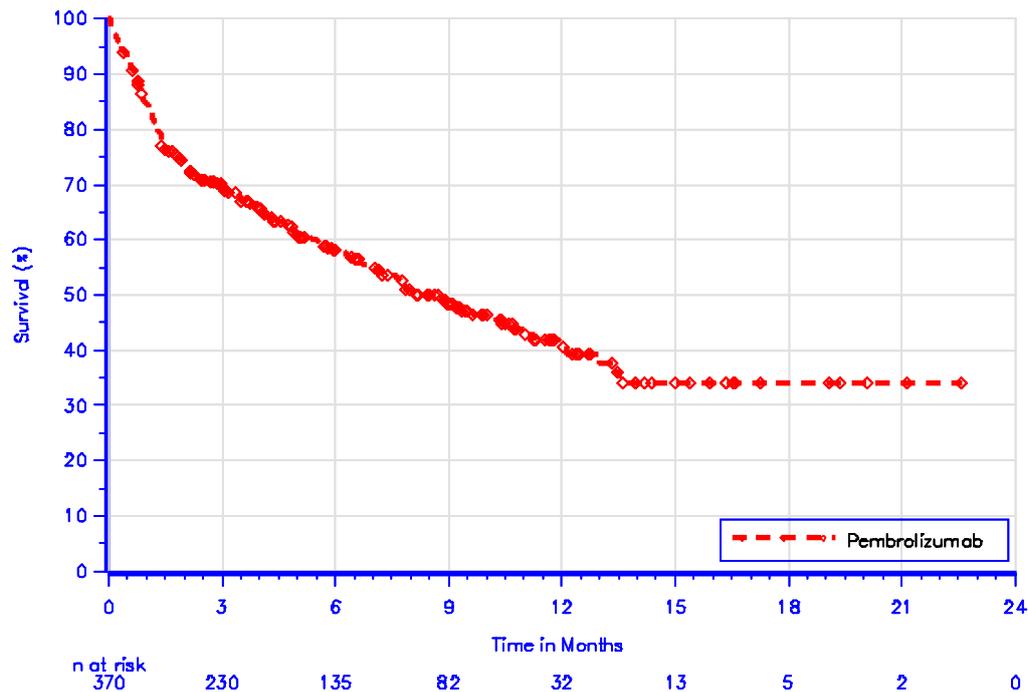
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 wurde für 176 der 370 mit Pembrolizumab behandelten Patienten ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet (47,6 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses beträgt 8,8 Monate (95 %-KI: [6,7; 11,0]) (siehe Tabelle 4-67 und Abbildung 48).



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 47: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

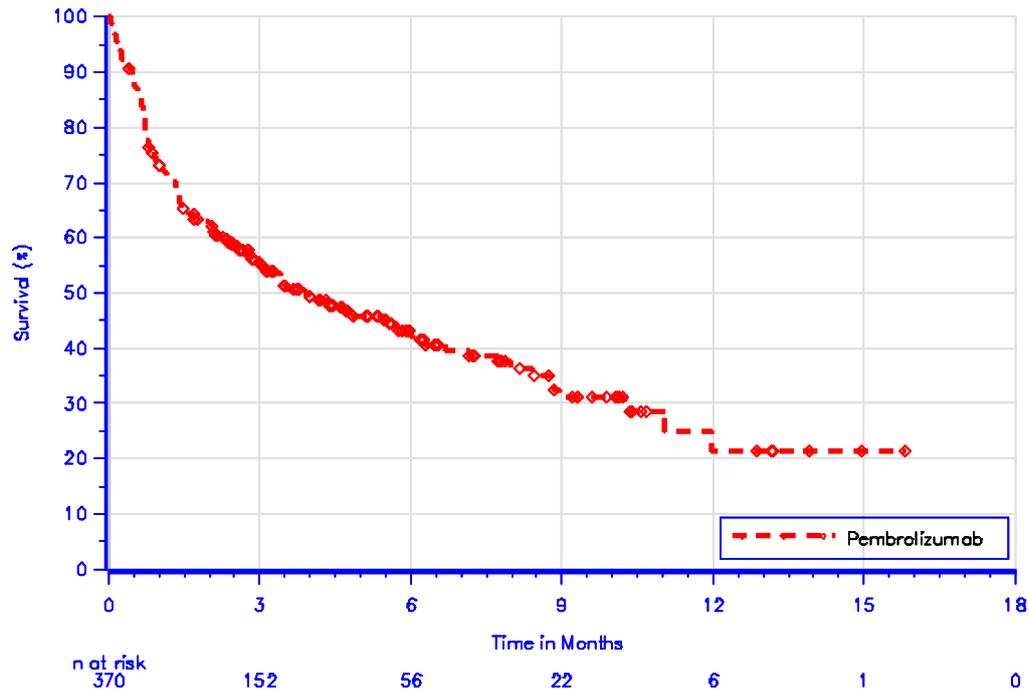


Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 48: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

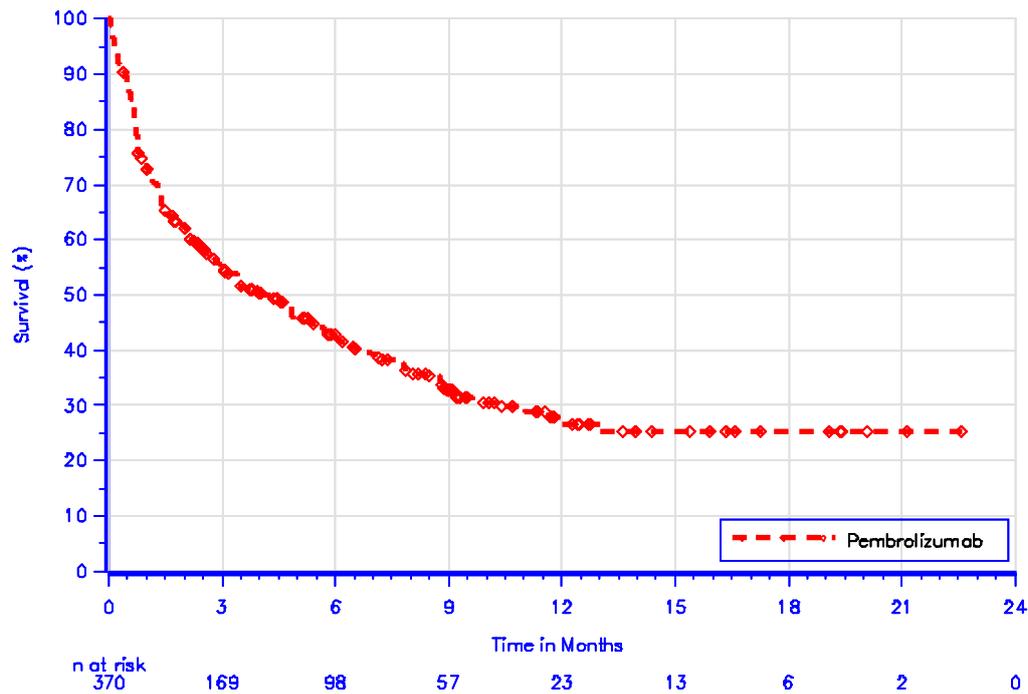
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 wurde für 223 der 370 mit Pembrolizumab behandelten Patienten ein Schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 berichtet (60,3 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) beträgt 4,1 Monate (95 %-KI: [3,0; 5,5]) (siehe Tabelle 4-67 und Abbildung 50).



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 49: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

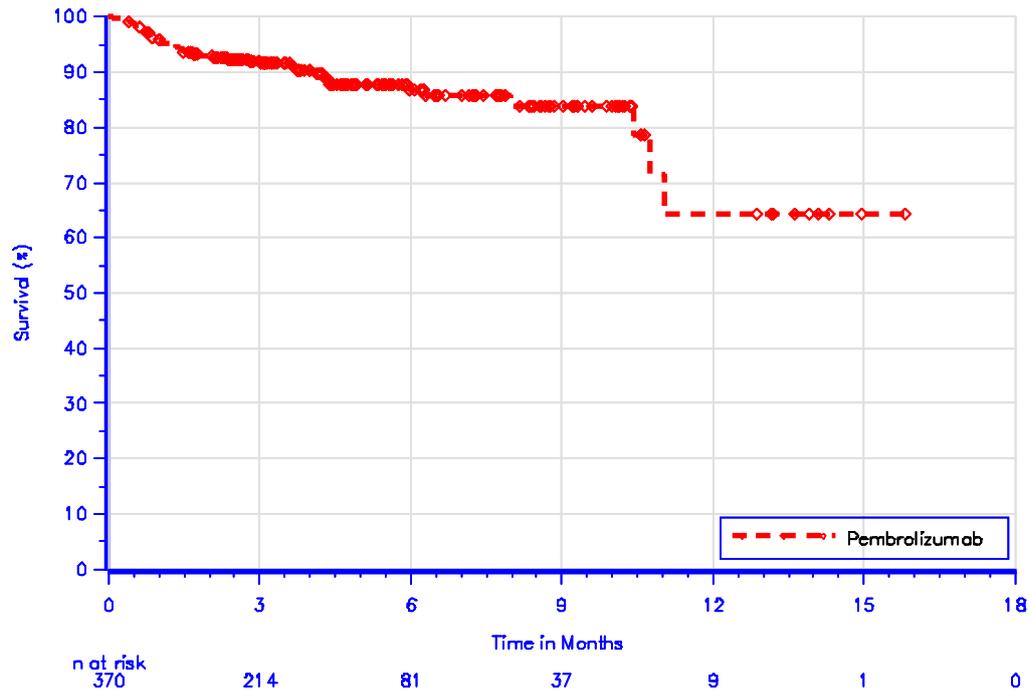


Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 50: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

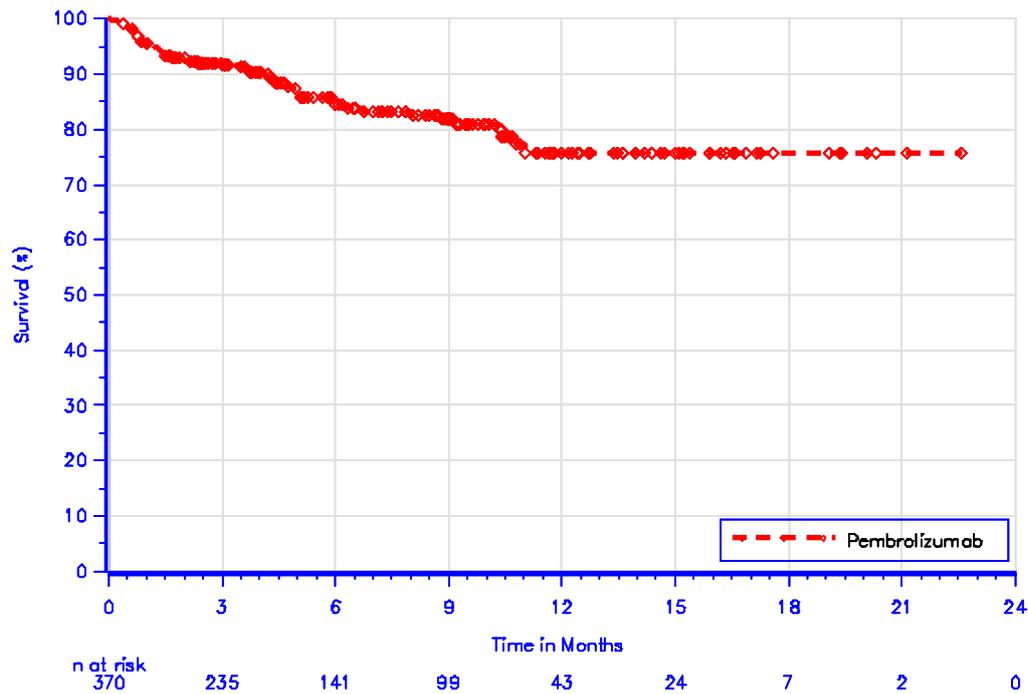
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bezogen auf den zweiten Datenschnitt vom 09.03.2017 wurde für 52 (14,1 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten 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 4-67 und Abbildung 52).



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 51: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 52: Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse

Die häufigsten berichteten Spezifischen unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (218 Patienten [58,9 %]) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (228 Patienten [61,6 %]) (siehe Tabelle 4-69).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	71 (19,2)	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	25 (6,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	6 (1,6)	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	37 (10,0)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	17 (4,6)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	202 (54,6)	2,8 [2,4; 3,7]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	210 (56,8)	2,3 [1,5; 3,5]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	145 (39,2)	6,3 [5,1; 7,8]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	42 (11,4)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	128 (34,6)	9,7 [7,8; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	153 (41,4)	7,6 [4,4; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370	144 (38,9)	6,8 [4,8; 8,6]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	15 (4,1)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	97 (26,2)	Not reached [9,5; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	0	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	54 (14,6)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	111 (30,0)	9,7 [7,7; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	24 (6,5)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	116 (31,4)	Not reached [6,1; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	139 (37,6)	6,9 [4,3; -]
Gefäßerkrankungen	370	41 (11,1)	Not reached [-; -]

a: Datenschnitt: 01.09.2016
b: All Patients as Treated Population (APaT)
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	80 (21,6)	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	29 (7,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	8 (2,2)	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	52 (14,1)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	25 (6,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	218 (58,9)	2,8 [2,4; 3,7]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	228 (61,6)	2,1 [1,5; 3,2]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	9 (2,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	4 (1,1)	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	175 (47,3)	6,0 [4,8; 7,0]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	54 (14,6)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	146 (39,5)	9,9 [5,8; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	170 (45,9)	6,2 [4,2; 11,0]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370	163 (44,1)	7,8 [4,9; 9,3]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	22 (5,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	115 (31,1)	13,6 [9,7; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	64 (17,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	128 (34,6)	10,6 [7,9; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	32 (8,6)	Not reached [17,1; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	135 (36,5)	8,3 [6,2; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	153 (41,4)	6,5 [4,3; 8,7]
Gefäßerkrankungen	370	52 (14,1)	Not reached [17,7; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: All Patients as Treated Population (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse

Das am häufigsten berichtete spezifische schwerwiegende unerwünschte Ereignis nach SOC zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (70 Patienten [18,9 %]) (siehe Tabelle 4-71).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	8 (2,2)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	0	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	9 (2,4)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	27 (7,3)	Not reached [-; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	11 (3,0)	Not reached [-; -]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	0	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	57 (15,4)	Not reached [-; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	6 (1,6)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	16 (4,3)	Not reached [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	6 (1,6)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	0	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	29 (7,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	11 (3,0)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	0	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Gefäßkrankungen	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	8 (2,2)	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	0	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	26 (7,0)	Not reached [-; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	15 (4,1)	Not reached [-; -]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	4 (1,1)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	0	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	70 (18,9)	Not reached [17,1; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	4 (1,1)	Not reached [-; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	20 (5,4)	Not reached [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370	11 (3,0)	Not reached [-; -]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	35 (9,5)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	0	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	16 (4,3)	Not reached [18,6; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Gefäßkrankungen	370	4 (1,1)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) nach Systemorganklasse

Das am häufigsten berichteten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) nach SOC zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen (82 Patienten [22,2 %]) (siehe Tabelle 4-73).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
CTCAE-Grad 3-5 unerwünschte Ereignisse			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	29 (7,8)	Not reached [-; -]
Herzkrankungen	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	0	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	9 (2,4)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	32 (8,6)	Not reached [-; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	36 (9,7)	Not reached [-; -]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	8 (2,2)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	0	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	69 (18,6)	Not reached [11,0; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	8 (2,2)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	26 (7,0)	Not reached [-; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	45 (12,2)	Not reached [12,0; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370	31 (8,4)	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	CTCAE-Grad 3-5 unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	9 (2,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	12 (3,2)	Not reached [-; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	0	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	33 (8,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	12 (3,2)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
Gefäßerkrankungen	370	17 (4,6)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	CTCAE-Grad 3-5 unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	32 (8,6)	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	9 (2,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	0	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	35 (9,5)	Not reached [-; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	40 (10,8)	Not reached [-; -]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	0	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	82 (22,2)	Not reached [17,1; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	13 (3,5)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	34 (9,2)	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
CTCAE-Grad 3-5 unerwünschte Ereignisse			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	50 (13,5)	Not reached [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	370	35 (9,5)	Not reached [-; -]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	10 (2,7)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	12 (3,2)	Not reached [-; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	39 (10,5)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	17 (4,6)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Gefäßerkrankungen	370	21 (5,7)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: All Patients as Treated Population (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse

Die am häufigsten berichtete spezifische schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches zum Studienabbruch führte, sind die Infektionen und parasitären Erkrankungen (13 Patienten [3,5 %]) (siehe Tabelle 4-75).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	0	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	0	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	0	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	13 (3,5)	Not reached [-; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	0	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	0	Not reached [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	0	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	6 (1,6)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Gefäßerkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 01.09.2016			
b: All Patients as Treated Population (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Herzkrankungen	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	0	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Endokrine Erkrankungen	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	0	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	13 (3,5)	Not reached [-; -]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	0	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	5 (1,4)	Not reached [-; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	3 (0,8)	Not reached [-; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	0	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	7 (1,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	0	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	4 (1,1)	Not reached [-; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	2 (0,5)	Not reached [-; -]
Gefäßerkrankungen	370	0	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: All Patients as Treated Population (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
APaT: All Patients as Treated; KI: Konfidenzintervall.			

Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Für 84 (22,7 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 22 Patienten (5,9 %) berichteten ein schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 32 Patienten (8,6 %) berichteten schwere immunvermittelte unerwünschte

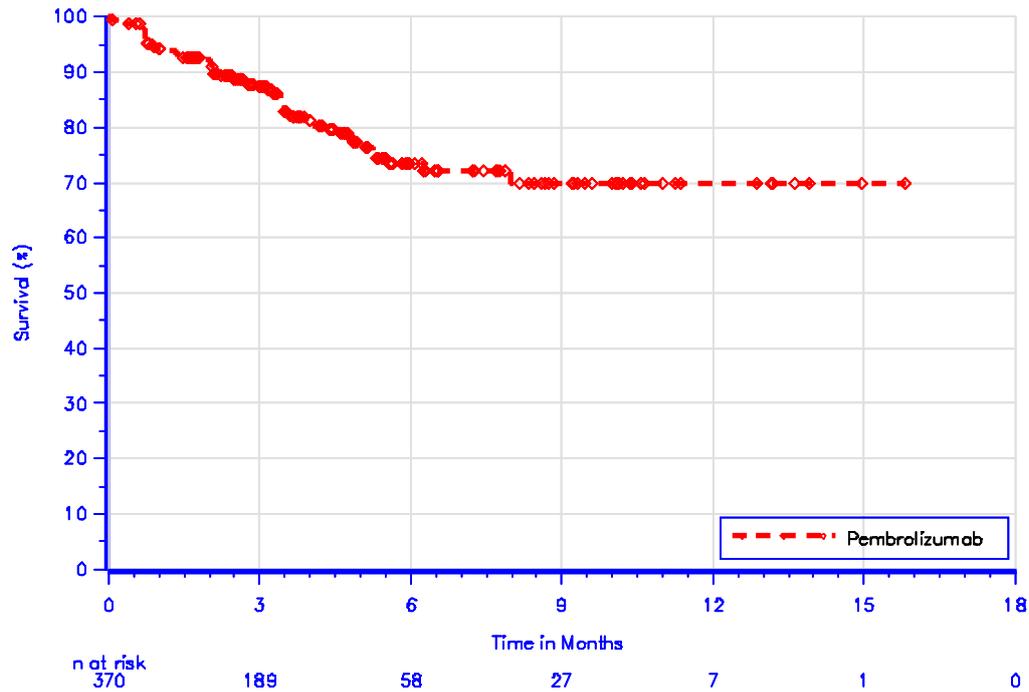
Ereignisse vom CTCAE-Grad 3–5. (siehe Tabelle 4-76, Abbildung 54, Abbildung 56 und Abbildung 58).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	370	63 (17,0)	Not reached [-; -]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	370	19 (5,1)	Not reached [-; -]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwere AEOSI CTCAE-Grad 3-5	370	25 (6,8)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 01.09.2016 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall.			

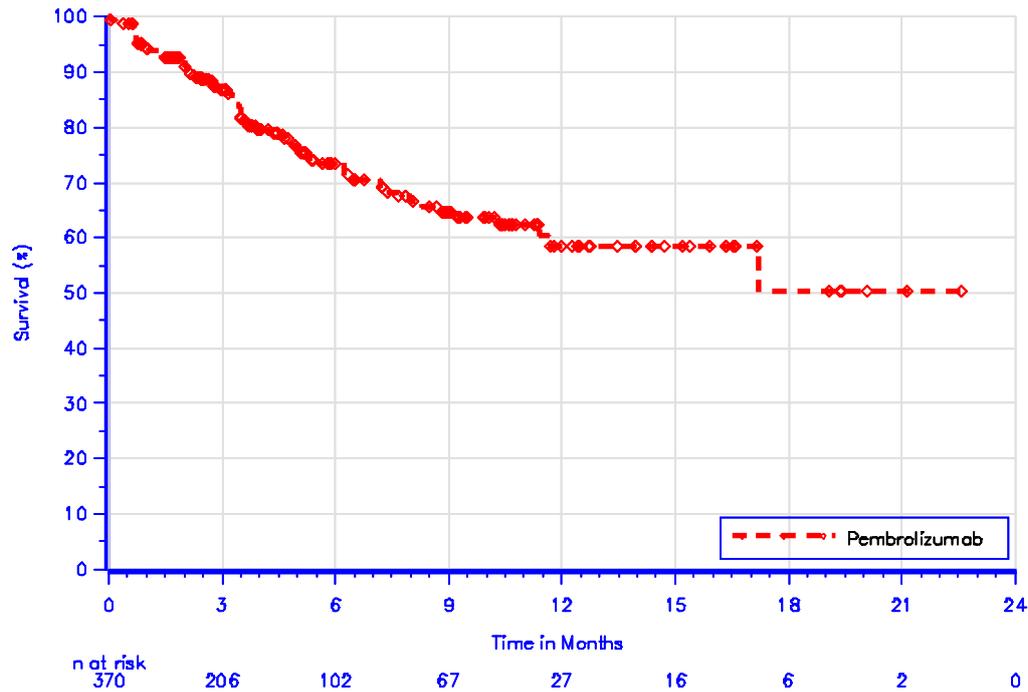
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	370	84 (22,7)	Not reached [11,6; -]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	370	22 (5,9)	Not reached [-; -]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwere AEOSI CTCAE-Grad 3-5	370	32 (8,6)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017 b: All Patients as Treated Population (APaT) c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patients as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; KI: Konfidenzintervall.			



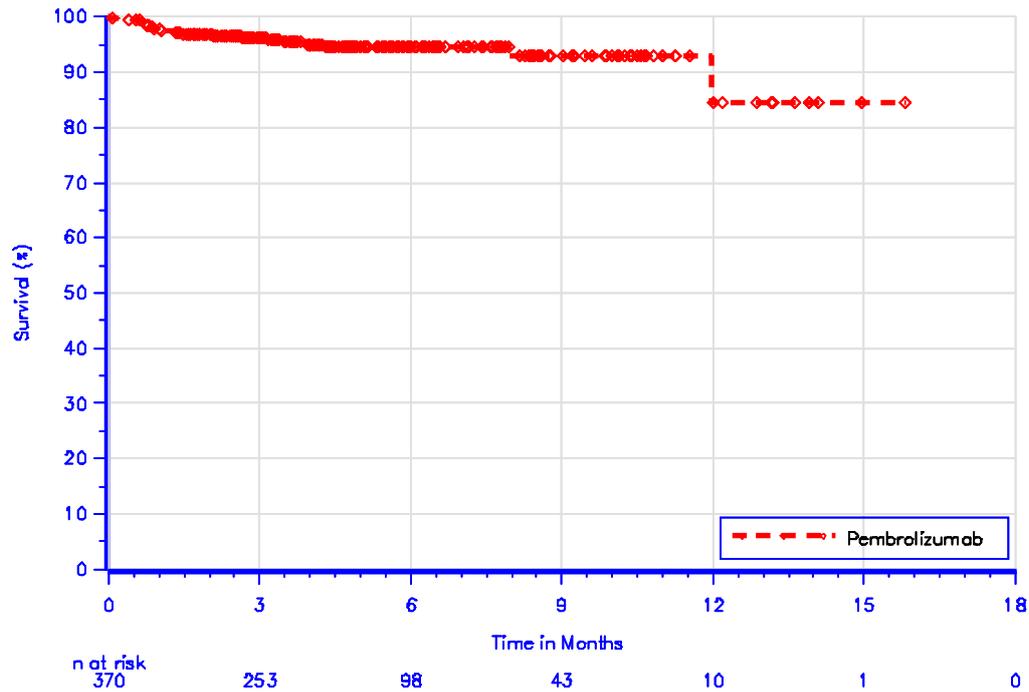
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 53: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



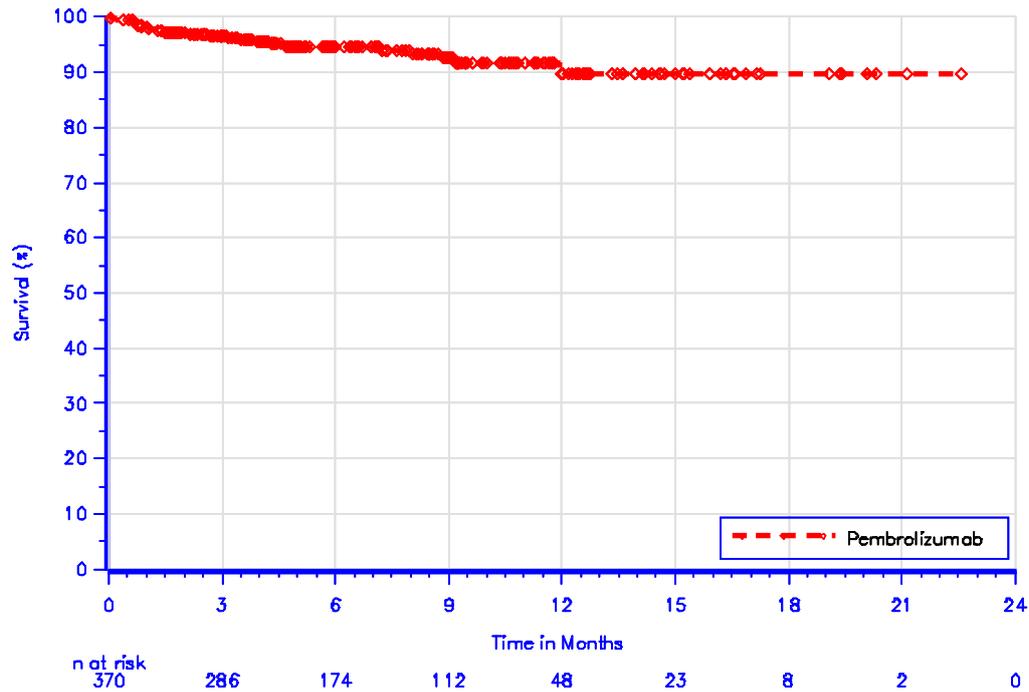
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 54: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



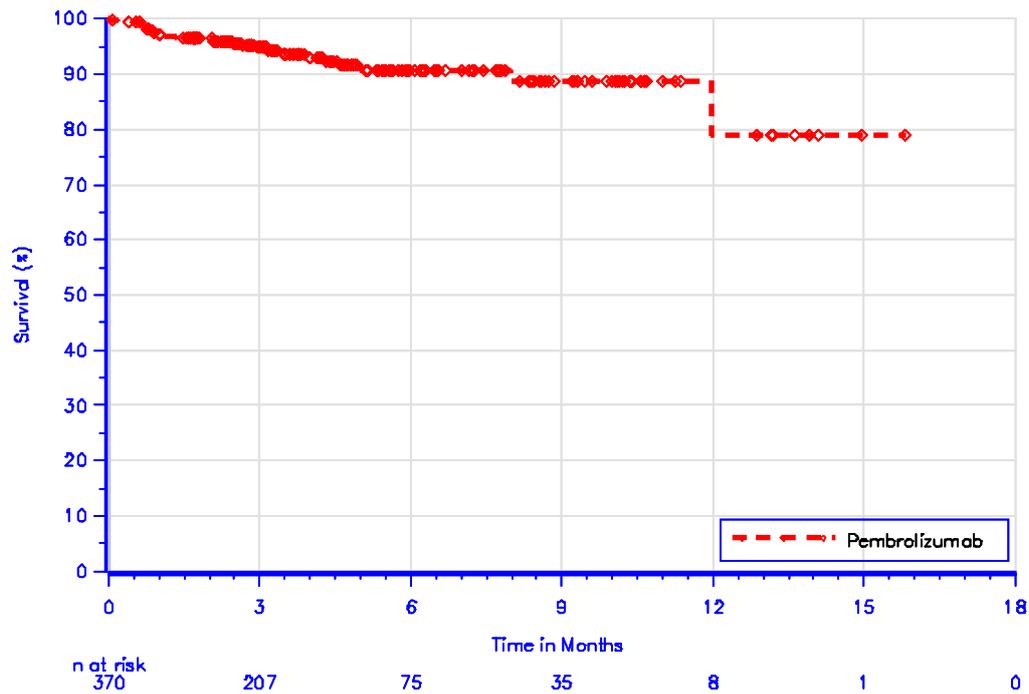
Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 55: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



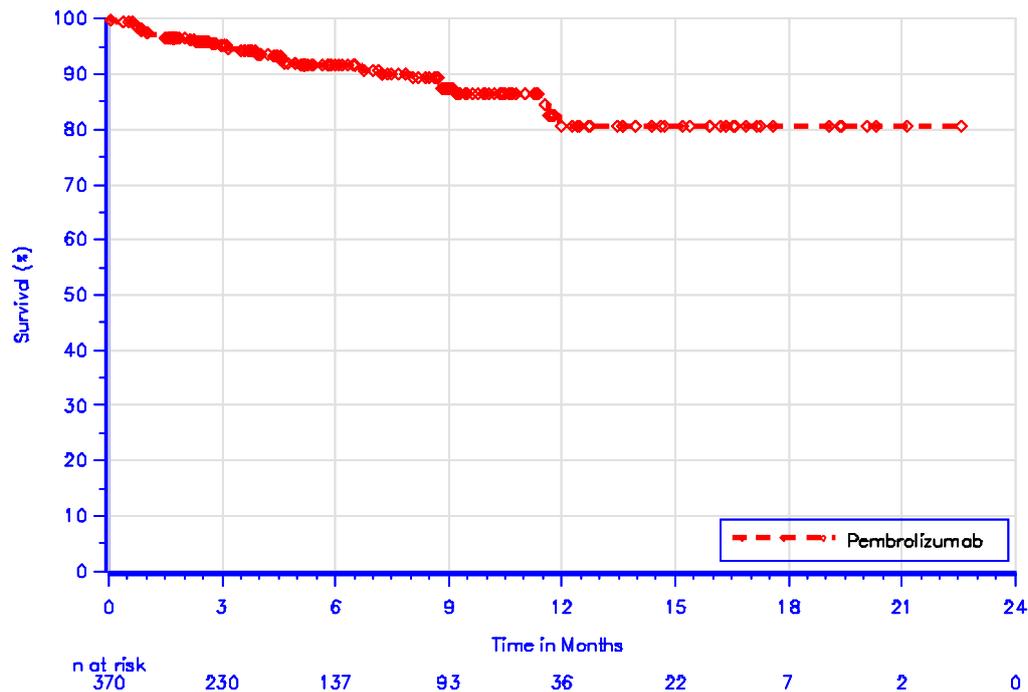
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 56: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 01SEP2016

Abbildung 57: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 01.09.2016) – weitere Untersuchungen



Database Cutoff Date: 09MAR2017

Abbildung 58: Zeit bis zum ersten Eintreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Ergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen aus Studien mit der zVT

Mit Ausnahme der Studie Sella et Kovel 2012 (25) berichten alle Studien Ergebnisse zur Toxizität. Diese wurden in der Regel mittels Allgemeiner Toxizitätskriterien, eine systematische Einteilung der Nebenwirkungen einer Chemotherapie, erfasst. Neutropenie sowie die Thrombozytopenie sind die in den Studien am häufigsten berichteten toxischen Ereignisse.

Zur Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen nach CTCAE-Grad 3–5 und Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse liegen keine Ergebnisse vor.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studien mit der zVT nach Preferred Terms – weitere Untersuchungen

Studie	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
Ereignis n(%)	Carboplatin+ Gemcitabin N=16	Carboplatin+ Gemcitabin N=17	Carboplatin+ Gemcitabin N=55	Carboplatin+ Gemcitabin N=118	Carboplatin+ Gemcitabin N=23	Carboplatin+ Gemcitabin N=22
Neutropenie	9 (56,3) ^a	NB	15 (27,2) ^a	62 (52,5) ^a	3 (13,0) ^e	15 (68,2) ^g
Fiebrige Neutropenie	2 (12,5) ^a	NB	5 (9,1)	5 (4,2) ^a	NB	NB
Anämie	6 (37,5) ^a	5 (29,4) ^b	10 (18,2) ^a	NB	NB	19 (86,4) ^g
Granulozytopenie	NB	6 (35,3) ^b	NB	NB	NB	NB
Thrombozytopenie	10 (62,5) ^a	3 (17,6) ^b	9 (16,4) ^a	57 (48,3) ^a	2 (8,7) ^e	9 (40,9) ^g
Erbrechen	0 ^a	4 (23,5) ^b	NB	NB	NB	0 ^g
Hepatotoxizität	NB	1 (5,9) ^b	NB	NB	NB	NB
Haarausfall	NB	3 (17,6) ^b	5 (9,1) ^c	NB	NB	NB
Nierenfunktionsstörung	NB	1 (5,9) ^{b, h}	NB	NB	NB	NB
Erschöpfung	NB	NB	3 (5,5) ^d	NB	7 (30,4) ^f	3 (13,6) ^g
Diarrhö	NB	NB	1 (1,8) ^d	NB	NB	2 (9,1) ^g
Leukopenie	NB	NB	NB	53 (44,9) ^a	NB	13 (59,1) ^g
Infektionen	0 ^a	NB	NB	14 (11,9) ^a	9 (39,1)	3 (13,6) ^g
Blutungen	NB	NB	NB	NB	3 (13,0) ^g	NB
Anorexia	NB	NB	NB	NB	NB	2 (9,1) ^g
Übelkeit	0 ^a	NB	NB	NB	NB	1 (4,5) ^g
Unterleibsschmerzen	NB	NB	NB	NB	NB	4 (18,2) ^g
Verstopfung	NB	NB	NB	NB	NB	3 (13,6) ^g
Periphere Neuropathie	NB	NB	NB	NB	NB	3 (13,6) ^g

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

Studie	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
Hautausschlag	NB	NB	NB	NB	NB	2 (9,1) ^g
a: Grad 3 oder 4 b: Grad 1-4 c: Grad 2 d: Grad 3 e: Grad 4 f: Grad 2 oder 3 g: Grad ≥ 2 h: Nierentoxizität NB: Nicht berichtet						

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 die Ergebnisse zu Subgruppen nach Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre), Geschlecht (Männlich vs. Weiblich), Krankheitsschwere (ECOG-Leistungsstatus 0/1 vs. ≥2) und geografischer Region (EU vs. Nicht-EU) berichtet, sofern ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen zur Verfügung stehen. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen nach Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß), Vorliegen einer adjuvanten oder neoadjuvanten Platin-basierten Chemotherapie in der Vorgeschichte (Ja vs. Nein), Gründe für die Nichteignung Cisplatin-basierter Chemotherapie (ECOG 2 Status vs. Nierenfunktionsstörungen vs. ECOG 2 Status und Nierenfunktionsstörung vs. Andere Gründe), PD-L1 CPS 1 % (<1 % vs. ≥1 %) und PD-L1 CPS 10 % (<10 % vs. ≥10 %) durchgeführt (siehe Tabelle 4-5).

Bei der KEYNOTE 052 handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Patienten lediglich mit Pembrolizumab behandelt werden. Infolgedessen erfolgen die Subgruppenanalysen als deskriptive, univariate Gegenüberstellungen für den jeweiligen Endpunkt. Quantitative Untersuchungen zur Identifizierung möglicher Effektmodifikationen sind wegen des Studiendesigns nicht möglich. Die Subgruppen werden für den Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 09.03.2017 dargestellt.

Ergebnisse der Studie KEYNOTE 052

Gesamtüberleben

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben der KEYNOTE 052

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 052 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-5 definierten Subgruppen für den Datenschnitt vom 09.03.2017 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab				
Gesamtüberleben	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 ^c in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 ^c in % [95 %-KI]
Alter (Jahre)					
<65	68	32 (47,1)	11,7 [6,9; -]	67,21 [54,60; 77,04]	49,46 [36,22; 61,38]
≥65	302	156 (51,7)	11,0 [9,7; 12,5]	67,44 [61,75; 72,47]	46,26 [39,88; 52,39]
Geschlecht					
Männlich	286	144 (50,3)	11,3 [10,0; 14,0]	68,30 [62,50; 73,40]	46,57 [40,01; 52,85]
Weiblich	84	44 (52,4)	10,1 [6,6; -]	64,33 [52,89; 73,67]	47,89 [35,96; 58,87]
ECOG-Leistungsstatus					
0/1	214	99 (46,3)	14,0 [11,0; -]	74,26 [67,77; 79,64]	52,75 [45,11; 59,82]
≥2	156	89 (57,1)	9,7 [5,7; 11,3]	57,90 [49,62; 65,30]	38,75 [30,24; 47,16]
Geografische Region: EU					
EU	120	63 (52,5)	10,8 [7,6; 16,5]	64,42 [55,06; 72,32]	46,18 [36,22; 55,55]
Nicht-EU	250	125 (50,0)	11,5 [10,0; 14,0]	68,84 [62,61; 74,25]	47,17 [40,12; 53,88]
Hautfarbe					
Weiß	328	170 (51,8)	11,0 [9,7; 13,6]	66,99 [61,54; 71,84]	46,58 [40,55; 52,38]
Nicht-Weiß	38	16 (42,1)	10,8 [7,6; -]	72,78 [55,30; 84,33]	47,56 [27,39; 65,27]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie					
Nein	333	171 (51,4)	11,0 [9,7; 13,6]	66,82 [61,40; 71,65]	47,02 [41,04; 52,77]
Ja	37	17 (45,9)	11,9 [6,3; -]	72,54 [54,95; 84,19]	44,69 [25,11; 62,53]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie					
ECOG 2	120	68 (56,7)	10,1 [7,2; 11,7]	61,87 [52,46; 69,96]	39,03 [29,18; 48,75]
Nierenfunktionsstörung	183	88 (48,1)	12,2 [9,7; -]	71,48 [64,23; 77,51]	50,41 [42,19; 58,07]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	18 (52,9)	7,3 [4,4; -]	56,82 [38,18; 71,75]	44,19 [25,42; 61,45]
Andere Gründe [‡]	33	14 (42,4)	Not reached [9,7; -]	75,42 [56,78; 86,88]	57,47 [37,78; 72,96]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)					
PD-L1 CPS <1 %	79	53 (67,1)	6,1 [4,7; 10,5]	51,87 [40,13; 62,39]	32,33 [21,69; 43,42]
PD-L1 CPS ≥1 %	282	131 (46,5)	12,3 [10,8; -]	71,82 [66,11; 76,73]	50,73 [44,00; 57,07]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)					
PD-L1 CPS <10 %	251	140 (55,8)	9,7 [7,8; 11,5]	63,65 [57,27; 69,34]	40,53 [33,61; 47,32]
PD-L1 CPS ≥10 %	110	44 (40,0)	18,5 [10,8; -]	76,13 [66,96; 83,08]	60,02 [49,39; 69,11]
a: Datenschnitt: 09.03.2017					
b: All Patients as Treated Population (APaT)					
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode					
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2					
APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.					

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen liegen lediglich zur Studie EORTC 30986 vor. Diese werden nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben	N	Patienten mit Ereignis n (%)
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)		
Grund für Cisplatin-Uneignung		
ECOG 2	21	21 (100)
Nierenfunktionsstörung ^a	66	60 (90,9)
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörungen ^a	32	29 (90,6)
Bajorin Risk Group		
0	45	40 (88,9)
1	40	36 (90,0)
2	34	34 (100)
a: GFR <60 ml/min		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.		

Krankheitssymptomatik

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik in der Studie KEYNOTE 052 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-5 definierten Subgruppen für den Datenschnitt vom 01.09.2016 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte in den jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-84 bis Tabelle 4-89 dargestellt.

Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch relevanten Veränderung

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Erschöpfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Erschöpfung			
Alter (Jahre)			
<65	67	37 (55,2)	4,9 [1,5; 7,6]
≥65	300	180 (60,0)	1,4 [1,3; 2,1]
Geschlecht			
Männlich	283	165 (58,3)	2,0 [1,4; 2,9]
Weiblich	84	52 (61,9)	1,4 [0,8; 2,7]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	122 (57,8)	1,4 [1,3; 2,1]
≥2	156	95 (60,9)	2,1 [1,4; 2,9]
Geografische Region: EU			
EU	118	68 (57,6)	1,4 [0,8; 3,5]
Nicht-EU	249	149 (59,8)	1,9 [1,4; 2,2]
Hautfarbe			
Weiß	325	189 (58,2)	1,9 [1,4; 2,3]
Nicht-Weiß	38	26 (68,4)	1,4 [0,8; 2,3]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	194 (58,8)	1,7 [1,4; 2,1]
Ja	37	23 (62,2)	2,1 [0,7; 3,7]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	67 (55,8)	2,7 [1,4; 3,9]
Nierenfunktionsstörung	180	109 (60,6)	1,4 [0,8; 2,1]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	22 (64,7)	1,4 [1,1; 4,8]
Andere Gründe [‡]	33	19 (57,6)	3,4 [1,4; 13,1]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	51 (65,4)	1,1 [0,7; 2,0]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	161 (57,5)	2,1 [1,4; 3,3]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	144 (57,8)	1,4 [1,4; 2,1]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	68 (62,4)	2,3 [1,2; 4,8]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	28 (41,8)	11,0 [2,3; -]
≥65	300	105 (35,0)	10,3 [6,2; 13,0]

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

Studie: KEYNOTE 052^a	Pembrolizumab		
Übelkeit und Erbrechen	N^b	Patienten mit Ereignis^c n (%)	Mediane Ereigniszeit^d in Monaten [95 %-KI]
Geschlecht			
Männlich	283	99 (35,0)	11,8 [6,4; -]
Weiblich	84	34 (40,5)	8,5 [2,3; 11,0]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	77 (36,5)	11,0 [4,9; -]
≥2	156	56 (35,9)	10,3 [3,5; 13,0]
Geografische Region: EU			
EU	118	39 (33,1)	10,3 [3,5; 13,0]
Nicht-EU	249	94 (37,8)	9,4 [5,3; -]
Hautfarbe			
Weiß	325	118 (36,3)	10,3 [6,2; 13,0]
Nicht-Weiß	38	13 (34,2)	Not reached [3,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	120 (36,4)	10,3 [6,2; 11,8]
Ja	37	13 (35,1)	Not reached [2,3; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	43 (35,8)	10,3 [3,6; 13,0]
Nierenfunktionsstörung	180	64 (35,6)	11,0 [4,9; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	12 (35,3)	6,2 [1,5; -]
Andere Gründe [‡]	33	14 (42,4)	9,4 [4,4; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	30 (38,5)	4,4 [2,1; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	100 (35,7)	10,3 [6,5; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	95 (38,2)	8,5 [4,4; 11,2]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	35 (32,1)	Not reached [6,5; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schmerzen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Schmerzen	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	26 (38,8)	10,4 [4,9; -]
≥65	300	144 (48,0)	3,4 [2,1; 5,1]
Geschlecht			
Männlich	283	134 (47,3)	4,9 [2,3; 6,3]
Weiblich	84	36 (42,9)	4,9 [2,1; 11,0]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	103 (48,8)	3,6 [2,1; 5,3]
≥2	156	67 (42,9)	4,9 [2,1; 10,4]
Geografische Region: EU			
EU	118	49 (41,5)	3,6 [2,0; 13,0]
Nicht-EU	249	121 (48,6)	4,9 [2,3; 6,3]
Hautfarbe			
Weiß	325	148 (45,5)	4,9 [2,6; 6,3]
Nicht-Weiß	38	18 (47,4)	4,9 [1,6; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	157 (47,6)	4,5 [2,3; 5,3]
Ja	37	13 (35,1)	Not reached [1,7; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	50 (41,7)	6,2 [2,6; 10,4]
Nierenfunktionsstörung	180	85 (47,2)	3,4 [2,1; 5,3]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	15 (44,1)	6,2 [1,4; -]
Andere Gründe‡	33	20 (60,6)	4,9 [1,4; 7,6]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	32 (41,0)	3,7 [2,3; 10,4]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	133 (47,5)	4,9 [2,3; 6,3]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	117 (47,0)	3,5 [2,1; 5,3]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	48 (44,0)	6,3 [3,5; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
‡ Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Dyspnoe der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Dyspnoe			
Alter (Jahre)			
<65	67	22 (32,8)	Not reached [4,9; -]
≥65	300	129 (43,0)	4,9 [2,1; 9,4]
Geschlecht			
Männlich	283	114 (40,3)	7,6 [3,5; -]
Weiblich	84	37 (44,0)	2,8 [1,6; 9,4]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	85 (40,3)	6,2 [3,5; -]
≥2	156	66 (42,3)	4,9 [2,1; 13,0]
Geografische Region: EU			
EU	118	42 (35,6)	10,2 [2,1; 13,0]
Nicht-EU	249	109 (43,8)	5,3 [2,3; 9,4]
Hautfarbe			
Weiß	325	132 (40,6)	6,0 [2,8; 10,2]
Nicht-Weiß	38	18 (47,4)	4,9 [1,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	134 (40,6)	6,0 [3,5; 10,2]
Ja	37	17 (45,9)	2,3 [1,4; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	51 (42,5)	4,9 [2,0; 13,0]
Nierenfunktionsstörung	180	70 (38,9)	7,6 [2,8; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	15 (44,1)	2,1 [1,4; -]
Andere Gründe [‡]	33	15 (45,5)	5,3 [2,0; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	25 (32,1)	13,0 [3,5; 13,0]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	120 (42,9)	4,9 [2,2; 9,4]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	99 (39,8)	6,0 [2,3; 11,0]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	46 (42,2)	4,9 [2,3; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a		Pembrolizumab	
Schlaflosigkeit	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	23 (34,3)	8,8 [3,5; -]
≥65	300	127 (42,3)	4,9 [2,6; 9,4]
Geschlecht			
Männlich	283	111 (39,2)	7,9 [3,5; -]
Weiblich	84	39 (46,4)	3,5 [2,0; 9,4]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	83 (39,3)	8,8 [3,6; -]
≥2	156	67 (42,9)	3,5 [2,2; 13,0]
Geografische Region: EU			
EU	118	45 (38,1)	3,5 [2,3; 13,0]
Nicht-EU	249	105 (42,2)	6,3 [3,6; 11,2]
Hautfarbe			
Weiß	325	130 (40,0)	6,3 [3,5; 11,2]
Nicht-Weiß	38	18 (47,4)	4,9 [1,7; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	137 (41,5)	4,9 [3,4; 9,4]
Ja	37	13 (35,1)	Not reached [2,1; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	48 (40,0)	4,9 [2,7; 13,0]
Nierenfunktionsstörung	180	70 (38,9)	8,2 [3,4; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	15 (44,1)	6,0 [1,7; -]
Andere Gründe [‡]	33	17 (51,5)	3,6 [0,7; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	30 (38,5)	6,3 [2,3; 13,0]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	116 (41,4)	6,0 [3,5; 11,2]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	99 (39,8)	6,3 [3,5; 11,2]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	47 (43,1)	6,3 [2,3; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Appetitverlust der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Appetitverlust	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	32 (47,8)	5,3 [2,1; 11,0]
≥65	300	123 (41,0)	5,7 [3,4; 9,2]
Geschlecht			
Männlich	283	121 (42,8)	5,5 [3,1; 9,0]
Weiblich	84	34 (40,5)	8,6 [2,1; 11,0]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	92 (43,6)	5,7 [2,1; 9,1]
≥2	156	63 (40,4)	6,9 [3,1; 9,3]
Geografische Region: EU			
EU	118	47 (39,8)	4,9 [2,1; -]
Nicht-EU	249	108 (43,4)	5,7 [3,5; 9,1]
Hautfarbe			
Weiß	325	138 (42,5)	5,5 [3,1; 9,0]
Nicht-Weiß	38	16 (42,1)	9,2 [1,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	139 (42,1)	6,4 [3,5; 9,1]
Ja	37	16 (43,2)	4,8 [2,1; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	43 (35,8)	8,6 [3,7; -]
Nierenfunktionsstörung	180	77 (42,8)	6,3 [2,1; 9,1]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	19 (55,9)	2,1 [1,3; 9,2]
Andere Gründe [‡]	33	16 (48,5)	4,8 [1,5; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	29 (37,2)	4,9 [2,8; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	119 (42,5)	6,4 [3,6; 9,2]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	102 (41,0)	4,9 [3,1; 9,1]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	46 (42,2)	8,6 [3,6; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Verstopfung der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a		Pembrolizumab	
Verstopfung	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	23 (34,3)	Not reached [3,5; -]
≥65	300	100 (33,3)	9,0 [6,2; -]
Geschlecht			
Männlich	283	95 (33,6)	9,0 [6,2; -]
Weiblich	84	28 (33,3)	10,4 [2,1; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	68 (32,2)	9,0 [6,2; -]
≥2	156	55 (35,3)	8,3 [3,5; -]
Geografische Region: EU			
EU	118	36 (30,5)	9,0 [5,1; -]
Nicht-EU	249	87 (34,9)	9,0 [5,3; -]
Hautfarbe			
Weiß	325	103 (31,7)	9,0 [6,6; -]
Nicht-Weiß	38	19 (50,0)	3,5 [1,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	109 (33,0)	9,0 [6,2; -]
Ja	37	14 (37,8)	Not reached [1,4; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	48 (40,0)	4,9 [2,1; 10,4]
Nierenfunktionsstörung	180	58 (32,2)	9,0 [5,3; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	5 (14,7)	Not reached [5,6; -]
Andere Gründe [‡]	33	12 (36,4)	Not reached [3,5; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	25 (32,1)	7,6 [4,7; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	95 (33,9)	9,0 [6,2; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	76 (30,5)	9,0 [5,6; -]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	44 (40,4)	7,9 [3,7; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Diarrhö der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a		Pembrolizumab	
Diarrhö	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	23 (34,3)	9,2 [5,2; -]
≥65	300	94 (31,3)	10,4 [6,9; -]
Geschlecht			
Männlich	283	91 (32,2)	9,2 [7,0; -]
Weiblich	84	26 (31,0)	8,5 [4,1; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	67 (31,8)	9,2 [6,9; -]
≥2	156	50 (32,1)	10,4 [6,4; -]
Geografische Region: EU			
EU	118	37 (31,4)	8,5 [4,9; -]
Nicht-EU	249	80 (32,1)	9,2 [7,0; -]
Hautfarbe			
Weiß	325	107 (32,9)	8,5 [6,9; -]
Nicht-Weiß	38	8 (21,1)	Not reached [-; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	103 (31,2)	9,0 [7,6; -]
Ja	37	14 (37,8)	9,2 [3,7; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	41 (34,2)	8,3 [4,7; -]
Nierenfunktionsstörung	180	59 (32,8)	8,5 [7,0; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	6 (17,6)	Not reached [10,4; -]
Andere Gründe [‡]	33	11 (33,3)	Not reached [3,5; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	32 (41,0)	6,2 [2,1; 8,3]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	82 (29,3)	Not reached [7,8; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	73 (29,3)	10,4 [7,0; -]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	41 (37,6)	7,7 [6,4; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Finanzielle Schwierigkeiten			
Alter (Jahre)			
<65	67	18 (26,9)	Not reached [6,5; -]
≥65	300	80 (26,7)	13,0 [13,0; -]
Geschlecht			
Männlich	283	75 (26,5)	Not reached [13,0; -]
Weiblich	84	23 (27,4)	11,0 [8,0; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	49 (23,2)	Not reached [-; -]
≥2	156	49 (31,4)	13,0 [3,7; 13,0]
Geografische Region: EU			
EU	118	29 (24,6)	13,0 [7,0; 13,0]
Nicht-EU	249	69 (27,7)	Not reached [11,0; -]
Hautfarbe			
Weiß	325	82 (25,2)	Not reached [13,0; -]
Nicht-Weiß	38	14 (36,8)	Not reached [1,7; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	85 (25,8)	13,0 [13,0; -]
Ja	37	13 (35,1)	Not reached [2,0; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	34 (28,3)	13,0 [8,0; 13,0]
Nierenfunktionsstörung	180	42 (23,3)	Not reached [9,6; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	12 (35,3)	Not reached [1,4; -]
Andere Gründe [‡]	33	10 (30,3)	Not reached [4,4; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	23 (29,5)	13,0 [3,7; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	71 (25,4)	Not reached [11,0; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	66 (26,5)	13,0 [11,0; -]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	28 (25,7)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie KEYNOTE 052 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-5 definierten Subgruppen für den Datenschnitt vom 09.03.2017 durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte in den jeweiligen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte für den EQ-5D VAS durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-90 bis Tabelle 4-97 dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus/LQ der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	31 (46,3)	5,3 [3,5; -]
≥65	300	144 (48,0)	3,5 [2,1; 4,9]
Geschlecht			
Männlich	283	133 (47,0)	4,2 [2,3; 6,0]
Weiblich	84	42 (50,0)	2,7 [1,4; 5,7]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	97 (46,0)	4,8 [2,3; 8,9]
≥2	156	78 (50,0)	2,7 [2,1; 4,9]
Geografische Region: EU			
EU	118	56 (47,5)	3,5 [2,1; 5,3]
Nicht-EU	249	119 (47,8)	4,2 [2,1; 6,2]
Hautfarbe			
Weiß	325	152 (46,8)	3,6 [2,3; 5,3]
Nicht-Weiß	38	20 (52,6)	3,5 [1,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	154 (46,7)	4,2 [2,3; 5,3]
Ja	37	21 (56,8)	2,2 [0,8; 6,7]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	61 (50,8)	3,5 [2,1; 5,3]
Nierenfunktionsstörung	180	85 (47,2)	3,6 [2,0; 6,0]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	14 (41,2)	6,3 [1,4; -]
Andere Gründe [‡]	33	15 (45,5)	8,9 [1,4; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	36 (46,2)	3,5 [1,4; 8,9]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	134 (47,9)	4,2 [2,3; 5,6]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	Globaler Gesundheitsstatus/LQ	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	117 (47,0)	3,5 [2,1; 4,9]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	53 (48,6)	4,9 [2,1; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
‡ Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	Körperliche Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)
Alter (Jahre)			
<65	67	32 (47,8)	5,1 [2,1; -]
≥65	300	162 (54,0)	2,1 [1,5; 3,5]
Geschlecht			
Männlich	283	145 (51,2)	2,5 [1,9; 4,9]
Weiblich	84	49 (58,3)	1,9 [1,4; 5,6]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	105 (49,8)	3,5 [2,1; 7,6]
≥2	156	89 (57,1)	1,9 [1,4; 3,1]
Geografische Region: EU			
EU	118	62 (52,5)	1,7 [1,4; 3,5]
Nicht-EU	249	132 (53,0)	2,3 [1,9; 5,1]
Hautfarbe			
Weiß	325	170 (52,3)	2,2 [1,7; 3,7]
Nicht-Weiß	38	21 (55,3)	2,1 [1,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	175 (53,0)	2,1 [1,6; 4,5]
Ja	37	19 (51,4)	3,7 [1,4; 10,9]

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

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Körperliche Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	63 (52,5)	2,6 [1,4; 5,0]
Nierenfunktionsstörung	180	92 (51,1)	2,3 [1,6; 4,9]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	21 (61,8)	1,4 [1,1; 2,1]
Andere Gründe [‡]	33	18 (54,5)	8,9 [1,4; 13,1]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	38 (48,7)	2,3 [1,4; 7,7]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	149 (53,2)	2,2 [2,0; 4,9]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	133 (53,4)	2,1 [1,5; 3,5]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	54 (49,5)	4,9 [2,1; 11,8]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Rollenfunktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	28 (41,8)	5,3 [3,5; -]
≥65	300	162 (54,0)	2,2 [1,5; 3,4]
Geschlecht			
Männlich	283	144 (50,9)	3,3 [2,1; 4,5]
Weiblich	84	46 (54,8)	2,6 [1,4; 3,6]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	112 (53,1)	2,8 [1,7; 4,9]
≥2	156	78 (50,0)	2,9 [1,9; 3,7]
Geografische Region: EU			
EU	118	59 (50,0)	2,6 [1,4; 4,2]
Nicht-EU	249	131 (52,6)	3,3 [2,1; 4,9]
Hautfarbe			
Weiß	325	168 (51,7)	2,8 [2,1; 3,9]
Nicht-Weiß	38	20 (52,6)	3,5 [1,4; -]

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

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Rollenfunktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	171 (51,8)	2,8 [2,1; 4,2]
Ja	37	19 (51,4)	3,5 [1,3; 7,9]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	57 (47,5)	3,5 [2,3; 5,5]
Nierenfunktionsstörung	180	97 (53,9)	2,1 [1,4; 3,9]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	17 (50,0)	2,1 [1,3; -]
Andere Gründe [‡]	33	19 (57,6)	4,3 [1,4; 8,9]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	34 (43,6)	3,5 [1,4; 8,9]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	151 (53,9)	2,6 [2,1; 3,6]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	131 (52,6)	2,2 [1,4; 3,5]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	54 (49,5)	4,9 [2,3; 8,0]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Emotionale Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	25 (37,3)	Not reached [3,5; -]
≥65	300	112 (37,3)	7,0 [4,8; -]
Geschlecht			
Männlich	283	105 (37,1)	13,0 [4,9; -]
Weiblich	84	32 (38,1)	6,7 [3,0; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	71 (33,6)	Not reached [6,2; -]
≥2	156	66 (42,3)	4,2 [2,3; -]
Geografische Region: EU			
EU	118	47 (39,8)	4,4 [2,6; 13,0]
Nicht-EU	249	90 (36,1)	10,4 [5,5; -]

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

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	Emotionale Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)
Hautfarbe			
Weiß	325	119 (36,6)	7,6 [4,9; -]
Nicht-Weiß	38	15 (39,5)	9,0 [1,7; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	122 (37,0)	9,0 [4,9; -]
Ja	37	15 (40,5)	5,0 [3,4; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	49 (40,8)	6,7 [2,7; 13,0]
Nierenfunktionsstörung	180	58 (32,2)	Not reached [6,3; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	13 (38,2)	3,4 [1,4; -]
Andere Gründe [‡]	33	17 (51,5)	5,0 [1,5; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	31 (39,7)	4,9 [3,5; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	99 (35,4)	Not reached [6,2; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	94 (37,8)	6,3 [3,6; -]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	36 (33,0)	Not reached [6,7; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	Kognitive Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)
Alter (Jahre)			
<65	67	29 (43,3)	8,8 [2,8; -]
≥65	300	144 (48,0)	2,7 [2,0; 4,8]
Geschlecht			
Männlich	283	132 (46,6)	3,5 [2,1; 6,4]
Weiblich	84	41 (48,8)	2,7 [1,4; 10,6]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	95 (45,0)	4,2 [2,2; 10,6]
≥2	156	78 (50,0)	2,3 [1,6; 6,2]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Kognitive Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Geografische Region: EU			
EU	118	47 (39,8)	3,5 [1,9; -]
Nicht-EU	249	126 (50,6)	3,5 [2,1; 6,2]
Hautfarbe			
Weiß	325	151 (46,5)	3,5 [2,1; 6,3]
Nicht-Weiß	38	21 (55,3)	2,1 [0,8; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	152 (46,1)	3,5 [2,1; 6,3]
Ja	37	21 (56,8)	3,5 [0,8; 9,7]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	53 (44,2)	4,9 [2,1; 9,7]
Nierenfunktionsstörung	180	86 (47,8)	2,8 [1,6; 6,3]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	18 (52,9)	1,7 [0,8; -]
Andere Gründe [‡]	33	16 (48,5)	4,8 [2,1; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	33 (42,3)	2,4 [1,4; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	138 (49,3)	3,5 [2,1; 6,2]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	117 (47,0)	2,6 [2,0; 4,8]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	54 (49,5)	4,9 [2,1; 9,7]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Soziale Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	25 (37,3)	11,0 [4,5; -]
≥65	300	148 (49,3)	2,3 [2,0; 3,9]
Geschlecht			
Männlich	283	130 (45,9)	4,5 [2,1; 7,9]
Weiblich	84	43 (51,2)	2,3 [1,4; 4,9]

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

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Soziale Funktion	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	94 (44,5)	4,9 [2,1; -]
≥2	156	79 (50,6)	2,3 [1,8; 4,5]
Geografische Region: EU			
EU	118	65 (55,1)	2,1 [1,4; 3,5]
Nicht-EU	249	108 (43,4)	5,5 [2,3; -]
Hautfarbe			
Weiß	325	150 (46,2)	3,5 [2,1; 5,9]
Nicht-Weiß	38	21 (55,3)	2,3 [1,1; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	154 (46,7)	3,5 [2,1; 5,5]
Ja	37	19 (51,4)	2,3 [0,8; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	54 (45,0)	3,9 [2,1; 8,8]
Nierenfunktionsstörung	180	79 (43,9)	4,9 [2,1; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	22 (64,7)	1,4 [1,1; 2,3]
Andere Gründe [‡]	33	18 (54,5)	4,8 [1,3; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	31 (39,7)	2,3 [1,4; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	134 (47,9)	3,6 [2,1; 5,9]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	108 (43,4)	4,8 [2,1; 9,1]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	57 (52,3)	3,3 [2,1; 6,2]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusiv Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (10 Punkte) des EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Gesundheitszustandswertung (10 Punkte)	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	24 (35,8)	Not reached [2,1; -]
≥65	300	153 (51,0)	2,2 [1,4; 4,2]

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

Studie: KEYNOTE 052^a		Pembrolizumab	
Gesundheitszustandswertung (10 Punkte)	N^b	Patienten mit Ereignis^c n (%)	Mediane Ereigniszeit^d in Monaten [95 %-KI]
Geschlecht			
Männlich	283	134 (47,3)	3,6 [1,7; 6,3]
Weiblich	84	43 (51,2)	2,1 [1,4; 4,2]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	93 (44,1)	4,4 [2,2; -]
≥2	156	84 (53,8)	1,6 [1,4; 3,8]
Geografische Region: EU			
EU	118	54 (45,8)	3,8 [1,4; 6,4]
Nicht-EU	249	123 (49,4)	2,8 [1,6; 6,2]
Hautfarbe			
Weiß	325	155 (47,7)	3,5 [1,6; 5,7]
Nicht-Weiß	38	20 (52,6)	3,6 [1,4; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	161 (48,8)	2,6 [1,6; 4,9]
Ja	37	16 (43,2)	5,0 [1,4; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	66 (55,0)	1,4 [1,3; 3,6]
Nierenfunktionsstörung	180	79 (43,9)	4,2 [2,1; 10,4]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	16 (47,1)	4,2 [1,3; -]
Andere Gründe [‡]	33	16 (48,5)	3,6 [1,4; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	37 (47,4)	3,8 [1,4; 6,2]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	134 (47,9)	3,5 [1,7; 6,3]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	119 (47,8)	2,6 [1,6; 4,9]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	52 (47,7)	6,4 [1,4; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala.			

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (7 Punkte) des EQ-5D VAS der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a		Pembrolizumab	
Gesundheitszustandswertung (7 Punkte)	N ^b	Patienten mit Ereignis ^c n (%)	Mediane Ereigniszeit ^d in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	67	29 (43,3)	6,3 [1,4; -]
≥65	300	162 (54,0)	1,7 [1,4; 3,5]
Geschlecht			
Männlich	283	146 (51,6)	2,2 [1,4; 4,1]
Weiblich	84	45 (53,6)	1,4 [1,4; 3,6]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	211	99 (46,9)	3,5 [1,7; 6,2]
≥2	156	92 (59,0)	1,4 [1,3; 2,1]
Geografische Region: EU			
EU	118	57 (48,3)	2,6 [1,4; 5,7]
Nicht-EU	249	134 (53,8)	2,1 [1,4; 3,5]
Hautfarbe			
Weiß	325	168 (51,7)	2,1 [1,4; 3,5]
Nicht-Weiß	38	21 (55,3)	2,1 [1,4; 7,6]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	330	175 (53,0)	2,1 [1,4; 3,5]
Ja	37	16 (43,2)	4,1 [1,4; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	71 (59,2)	1,4 [0,9; 2,3]
Nierenfunktionsstörung	180	85 (47,2)	3,5 [1,5; 6,2]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	18 (52,9)	4,2 [1,1; 8,3]
Andere Gründe [‡]	33	17 (51,5)	3,6 [1,4; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	78	40 (51,3)	1,6 [0,8; 4,2]
PD-L1 CPS ≥1 %	280	145 (51,8)	2,2 [1,4; 4,1]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	249	129 (51,8)	2,1 [1,4; 3,5]
PD-L1 CPS ≥10 %	109	56 (51,4)	3,5 [1,3; 7,8]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set			
c: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte			
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; VAS: Visuelle Analogskala.			

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie KEYNOTE 052 wurde für die in Abschnitt 4.2.5.5 und Tabelle 4-5 definierten Subgruppen für den Datenschnitt vom 09.03.2017 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 und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse berichtet, da anzunehmen ist, dass die für die Gesamtraten beobachteten Effektmodifikationen auf einzelne unerwünschte Ereignisse übertragbar sind. Die Ergebnisse sind in den Tabelle 4-98 bis Tabelle 4-101 dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	68	66 (97,1)	0,6 [0,3; 0,7]
≥65	302	295 (97,7)	0,5 [0,4; 0,5]
Geschlecht			
Männlich	286	278 (97,2)	0,5 [0,4; 0,7]
Weiblich	84	83 (98,8)	0,3 [0,2; 0,5]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	214	210 (98,1)	0,5 [0,4; 0,6]
≥2	156	151 (96,8)	0,5 [0,3; 0,6]
Geografische Region: EU			
EU	120	114 (95,0)	0,6 [0,4; 0,7]
Nicht-EU	250	247 (98,8)	0,4 [0,3; 0,5]
Hautfarbe			
Weiß	328	320 (97,6)	0,5 [0,4; 0,6]
Nicht-Weiß	38	37 (97,4)	0,5 [0,2; 0,7]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	333	324 (97,3)	0,5 [0,4; 0,5]
Ja	37	37 (100)	0,5 [0,2; 0,7]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	115 (95,8)	0,5 [0,4; 0,7]
Nierenfunktionsstörung	183	180 (98,4)	0,5 [0,4; 0,6]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	34 (100)	0,3 [0,1; 0,7]
Andere Gründe [‡]	33	32 (97,0)	0,3 [0,1; 0,5]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	79	77 (97,5)	0,5 [0,3; 0,7]
PD-L1 CPS ≥1 %	282	275 (97,5)	0,5 [0,4; 0,5]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	Unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	251	243 (96,8)	0,5 [0,4; 0,5]
PD-L1 CPS ≥10 %	110	109 (99,1)	0,5 [0,3; 0,7]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
‡ Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)
Alter (Jahre)			
<65	68	30 (44,1)	8,0 [5,6; -]
≥65	302	146 (48,3)	8,8 [6,5; 11,3]
Geschlecht			
Männlich	286	129 (45,1)	9,3 [7,0; 13,5]
Weiblich	84	47 (56,0)	7,1 [3,9; 9,0]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	214	98 (45,8)	9,3 [7,0; 13,4]
≥2	156	78 (50,0)	7,8 [4,9; 11,3]
Geografische Region: EU			
EU	120	56 (46,7)	7,8 [5,7; 13,0]
Nicht-EU	250	120 (48,0)	9,0 [6,7; 12,0]
Hautfarbe			
Weiß	328	154 (47,0)	8,8 [6,7; 11,0]
Nicht-Weiß	38	20 (52,6)	7,8 [2,0; -]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	333	164 (49,2)	7,9 [6,5; 10,4]
Ja	37	12 (32,4)	Not reached [4,1; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	55 (45,8)	10,3 [5,5; -]
Nierenfunktionsstörung	183	88 (48,1)	7,8 [6,3; 13,4]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	19 (55,9)	5,9 [2,0; 13,0]
Andere Gründe [‡]	33	14 (42,4)	12,0 [4,9; -]

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

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	79	36 (45,6)	9,7 [4,9; 13,5]
PD-L1 CPS ≥1 %	282	137 (48,6)	7,9 [6,5; 12,0]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	251	120 (47,8)	8,1 [5,5; 10,4]
PD-L1 CPS ≥10 %	110	53 (48,2)	9,2 [6,7; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
‡ Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3-5 der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
CTCAE-Grad 3-5 unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	68	38 (55,9)	4,9 [3,0; 8,0]
≥65	302	185 (61,3)	3,7 [2,6; 5,4]
Geschlecht			
Männlich	286	163 (57,0)	4,9 [3,5; 6,3]
Weiblich	84	60 (71,4)	2,3 [1,3; 3,1]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	214	130 (60,7)	4,4 [3,0; 5,7]
≥2	156	93 (59,6)	3,5 [1,9; 6,4]
Geografische Region: EU			
EU	120	68 (56,7)	5,6 [3,5; 7,7]
Nicht-EU	250	155 (62,0)	3,4 [2,5; 4,9]
Hautfarbe			
Weiß	328	199 (60,7)	4,4 [2,9; 5,6]
Nicht-Weiß	38	20 (52,6)	4,8 [1,4; 13,0]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	333	206 (61,9)	3,5 [2,8; 5,4]
Ja	37	17 (45,9)	5,7 [3,5; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
CTCAE-Grad 3-5 unerwünschte Ereignisse	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	69 (57,5)	4,9 [2,3; 7,9]
Nierenfunktionsstörung	183	112 (61,2)	4,0 [2,8; 5,5]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	22 (64,7)	3,0 [0,9; 9,2]
Andere Gründe [‡]	33	20 (60,6)	4,9 [2,5; 12,0]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	79	45 (57,0)	3,4 [1,4; 8,8]
PD-L1 CPS ≥1 %	282	176 (62,4)	4,1 [2,8; 5,5]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	251	155 (61,8)	3,5 [2,4; 4,9]
PD-L1 CPS ≥10 %	110	66 (60,0)	5,7 [3,0; 7,9]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen der Studie KEYNOTE 052 (Datenschnitt 09.03.2017) – weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Alter (Jahre)			
<65	68	11 (16,2)	Not reached [-; -]
≥65	302	41 (13,6)	Not reached [-; -]
Geschlecht			
Männlich	286	44 (15,4)	Not reached [-; -]
Weiblich	84	8 (9,5)	Not reached [-; -]
ECOG-Leistungsstatus			
0/1	214	27 (12,6)	Not reached [-; -]
≥2	156	25 (16,0)	Not reached [-; -]
Geografische Region: EU			
EU	120	16 (13,3)	Not reached [-; -]
Nicht-EU	250	36 (14,4)	Not reached [-; -]
Hautfarbe			
Weiß	328	47 (14,3)	Not reached [-; -]
Nicht-Weiß	38	5 (13,2)	Not reached [-; -]

Studie: KEYNOTE 052 ^a	Pembrolizumab		
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N ^b	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]
Adjuvante oder neoadjuvante Platin-basierte Vortherapie			
Nein	333	50 (15,0)	Not reached [-; -]
Ja	37	2 (5,4)	Not reached [-; -]
Grund der Nichteignung für Cisplatin-basierte Chemotherapie			
ECOG 2	120	17 (14,2)	Not reached [-; -]
Nierenfunktionsstörung	183	24 (13,1)	Not reached [-; -]
ECOG 2 und Nierenfunktionsstörung	34	9 (26,5)	Not reached [5,1; -]
Andere Gründe [‡]	33	2 (6,1)	Not reached [-; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 1 %)			
PD-L1 CPS <1 %	79	14 (17,7)	Not reached [10,4; -]
PD-L1 CPS ≥1 %	282	38 (13,5)	Not reached [-; -]
PD-L1 CPS (Cutoff = 10 %)			
PD-L1 CPS <10 %	251	36 (14,3)	Not reached [-; -]
PD-L1 CPS ≥10 %	110	16 (14,5)	Not reached [-; -]
a: Datenschnitt: 09.03.2017			
b: Anzahl der Patienten: All Patients as Treated (APaT)			
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode			
[‡] Inklusive Patienten mit Herzinsuffizienz (Klasse III), Periphere Neuropathie Grad ≥2 und Hörverlust Grad ≥2			
APaT: All Patients as Treated; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.			

Ergebnisse der Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen liegen lediglich zur Studie EORTC 30986 vor. Diese werden nachfolgend dargestellt.

Gesamtüberleben und weiterer Wirksamkeitsendpunkte für das Gesamtüberleben

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben aus Studien mit der zVT– weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben	N	Patienten mit Ereignis n (%)
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)		
Grund für Cisplatin-Uneignung		
ECOG 2	21	21 (100)
Nierenfunktionsstörung ^a	66	60 (90,9)
ECOG 2 und Nierenfunktions- störungen ^a	32	29 (90,6)
Bajorin Risk Group		
0	45	40 (88,9)
1	40	36 (90,0)
2	34	34 (100)
a: GFR <60 ml/min		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.		

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.

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 für Pembrolizumab ausschließlich eine einarmige Studie in dem zu untersuchenden Anwendungsgebiet vorliegt (KEYNOTE 052). Daher werden die Studienergebnisse der KEYNOTE 052 den Studienergebnissen der zVT deskriptiv gegenübergestellt.

Für diese Gegenüberstellung wurden vier einarmige Studien, sowie ein Studienarm aus einer randomisierten Studie und eine retrospektive Studie identifiziert (Bellmunt et al. 2001, Carles et al. 2000, Linardou et al. 2004, De Santis et al. 2012, Sella et Kovel 2012, Kim et al. 2015) (17, 20-25). Ziel dieser Studien ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet zu untersuchen.

Ergebnisse der Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-103: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 052

Endpunkte	KEYNOTE 052 ^a				
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Rate zu Monat 6 in % [95 %-KI]	Rate zu Monat 12 in % [95 %-KI]
Mortalität					
Gesamtüberleben	370	188 (50,8)	11,0 [10,0; 13,6]	67,39 [62,29; 71,96]	46,83 [41,10; 52,35]
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ^d	370	284 (76,8)	2,3 [2,1; 3,4]	33,81 [28,98; 38,69]	21,81 [17,38; 26,57]
Bestes Ansprechen^d	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)		[95 %-KI]^e in %	
Objektive Ansprechrates (CR + PR)	370	108 (29,2)		[24,6; 34,1]	
Komplette Remission (CR)	370	27 (7,3)		[4,9; 10,4]	
Partielle Remission (PR)	370	81 (21,9)		[17,8; 26,5]	
Stabile Erkrankung	370	67 (18,1)		[14,3; 22,4]	
Fortschreiten der Krebserkrankung	370	155 (41,9)		[36,8; 47,1]	
Nicht auswertbar	370	9 (2,4)		[1,1; 4,6]	
Keine Untersuchung	370	31 (8,4)		[5,8; 11,7]	

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

Morbidität			
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)	N^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^f in Monaten [95 %-KI]
Erschöpfung	367	217 (59,1)	1,9 [1,4; 2,1]
Übelkeit und Erbrechen	367	133 (36,2)	10,3 [6,4; 13,0]
Schmerzen	367	170 (46,3)	4,9 [2,6; 6,2]
Dyspnoe	367	151 (41,1)	5,6 [3,5; 10,2]
Schlaflosigkeit	367	150 (40,9)	6,3 [3,5; 11,2]
Appetitverlust	367	155 (42,2)	5,7 [3,6; 9,0]
Verstopfung	367	123 (33,5)	9,0 [6,2; -]
Diarrhö	367	117 (31,9)	9,2 [7,6; -]
Finanzielle Schwierigkeiteng	367	98 (26,7)	13,0 [13,0; -]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30)	N^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^f in Monaten [95 %-KI]
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	367	175 (47,7)	3,5 [2,1; 4,9]
Körperliche Funktion	367	194 (52,9)	2,2 [1,9; 4,5]
Rollenfunktion	367	190 (51,8)	2,9 [2,1; 3,7]
Emotionale Funktion	367	137 (37,3)	9,0 [4,9; -]
Kognitive Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1; 6,2]
Soziale Funktion	367	173 (47,1)	3,5 [2,1; 4,9]
Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ... (EQ-5D VAS)	N^f	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^f in Monaten [95 %-KI]
...10 Punkte	367	177 (48,2)	3,5 [1,7; 5,0]
...7 Punkte	367	191 (52,0)	2,1 [1,4; 3,5]

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

Unerwünschte Ereignisse			
Zeit bis zum Eintreten eines unerwünschten Ereignisses	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^a in Monaten [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt	370	361 (97,6)	0,5 [0,4; 0,5]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	370	176 (47,6)	8,8 [6,7; 11,0]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	370	223 (60,3)	4,1 [3,0; 5,5]
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	370	52 (14,1)	Not reached [-; -]
Unerwünschte Ereignisse gesamt nach Systemorganklasse	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^a in Monaten [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	370	80 (21,6)	Not reached [-; -]
Herzerkrankungen	370	29 (7,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	370	8 (2,2)	Not reached [-; -]
Endokrine Erkrankungen	370	52 (14,1)	Not reached [-; -]
Augenerkrankungen	370	25 (6,8)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	370	218 (58,9)	2,8 [2,4; 3,7]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	370	228 (61,6)	2,1 [1,5; 3,2]
Leber- und Gallenerkrankungen	370	9 (2,4)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Immunsystems	370	4 (1,1)	Not reached [-; -]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	370	175 (47,3)	6,0 [4,8; 7,0]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	370	54 (14,6)	Not reached [-; -]
Untersuchungen	370	146 (39,5)	9,9 [5,8; -]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	370	170 (45,9)	6,2 [4,2; 11,0]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370	163 (44,1)	7,8 [4,9; 9,3]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	370	22 (5,9)	Not reached [-; -]
Erkrankungen des Nervensystems	370	115 (31,1)	13,6 [9,7; -]
Produkt-assoziierte Probleme	370	1 (0,3)	Not reached [-; -]
Psychiatrische Erkrankungen	370	64 (17,3)	Not reached [-; -]

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	370	128 (34,6)	10,6 [7,9; -]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	370	32 (8,6)	Not reached [17,1; -]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	370	135 (36,5)	8,3 [6,2; -]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	370	153 (41,4)	6,5 [4,3; 8,7]
Gefäßerkrankungen	370	52 (14,1)	Not reached [17,7; -]
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) nach Systemorganklasse	N^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^c in Monaten [95 %-KI]
Zeit bis zum Eintreten eines AEOSI	370	84 (22,7)	Not reached [11,6; -]
Zeit bis zum Eintreten eines Schwerwiegenden AEOSI	370	22 (5,9)	Not reached [-; -]
Zeit bis zum Eintreten eines Schweren AEOSI CTCAE-Grad 3-5	370	32 (8,6)	Not reached [-; -]

a: Datenschnitt 09.03.2017

b: All Patient as Treated Population (APaT)

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Die Auswertung erfolgt durch eine unabhängige radiologische Beurteilung

e: Berechnung der Konfidenzintervalle nach der exakte Binomialmethode

f: Anzahl an Patienten: Full Analysis Set

g: 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.

AEOSI: Adverse Event of Special Interest (Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis); APaT: All Patient as Treated; CR: Komplette Remission; PR: Partielle Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtüberleben

Die Studie KEYNOTE 052 umfasst 370 Patienten. Von diesen sind bis zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 188 Patienten verstorben (50,8 %). Die mediane Überlebenszeit beträgt 11,0 Monate (95 %-KI: [10,0; 13,6]). Die Überlebensrate zu Monat 6 beträgt 67,39 % (95 %-KI: [62,29; 71,96]) und zu Monat 12 46,83 % (95 %-KI: [41,10; 52,35]).

Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilte mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 2,3 Monate. Hierbei trat bei 284 Patienten (76,8 %) ein Ereignis auf. Die Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung liegt bei 33,81 % (95 %-KI: [29,98; 38,69]) zu Monat 6 und bei 21,81 % (95 %-KI: [17,38; 26,57]) zu Monat 12.

Die vom unabhängigen Prüfkomitee anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilte Objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) erreichten 108 (29,2 %) der 370 Patienten. Davon erreichten 27 Patienten (7,3 %) eine komplette Remission und 81 Patienten (21,9 %) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,1 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht.

Krankheitssymptomatik

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zwischen 31,9 % (Subskala Diarrhö) und 59,1 % (Subskala Ermüdung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik lag zwischen 1,9 (Subskala Ermüdung) und 10,3 Monaten (Subskala Übelkeit und Erbrechen).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 Punkte lag für die EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zwischen 37,3 % (Emotionale Funktion) und 52,9 % (Körperliche Funktion). Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung beträgt für den Globalen Gesundheitsstatus 3,5 Monate, die Körperliche Funktion 2,2 Monate, Rollenfunktion 2,9 Monate, Emotionale Funktion 9,0 Monate, Kognitive Funktion 3,5 Monate und Soziale Funktion 3,5 Monate.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um 10 bzw. 7 Punkte lag für die VAS des EQ-5D bei 48,2 % bzw. 52,0 %. Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung beträgt 3,5 Monate (10 Punkte) bzw. 2,1 Monate (7 Punkte).

Unerwünschte Ereignisse

Für 361 (97,6 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein Unerwünschtes Ereignis berichtet. 176 Patienten (47,6 %) berichteten ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, 223 Patienten (60,3 %) ein Schweres unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 3-5 und 52 Patienten (14,1 %) ein Unerwünschtes Ereignis, welches zum Studienabbruch führte.

Die häufigsten berichteten spezifischen Unerwünschten Ereignisse gesamt nach SOC zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (218 Patienten [58,9 %]) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (228 Patienten [61,6 %]).

Für 84 (22,7 %) der mit Pembrolizumab behandelten Patienten wurde ein immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis (AEOSI) berichtet. 22 Patienten (5,9 %) berichteten ein Schwerwiegendes immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis und 32 Patienten (8,6 %) berichteten Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3-5.

Ergebnisse der Studien mit der zVT

Tabelle 4-104: Übersicht der Ergebnisse zu Studien mit der zVT

Endpunkte	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
		NB	N=17	N=56	N=119	N=23
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Ereignis n (%)	NB	9 (52,9)	42 (75,0)	110 (92,4)	12 (52,2)	NB
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	NB	10 [NB]	7,2 [5,9; 8,5]	9,3 [NB]	8,6 [NB]	NB
	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
	NB	NB	N=56	N=119	N=23	NB
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung						
Ereignis n (%)	NB	NB	39 (69,6)	84 (70,6)	19 (82,6)	NB
Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	NB	NB	4,8 [3,54; 6,03]	5,8 [NB]	4,0 [NB]	NB
	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
	N=16	N=16 ⁱ	N=56	N=119	N=23	N=19 ^j
Bestes Ansprechen						
Objektive Ansprechrate (CR+PR) n (%)	7 (43,8)	9 (56,3)	20 (35,7)	49 (41,2)	8 (34,8)	6 (31,6)
Komplette Remission (CR) n (%)	1 (6,25)	2 (12,5)	5 (8,9)	4 (3,4)	1 (4,3)	0
Partielle Remission (PR) n (%)	6 (37,5)	7 (43,8)	15 (26,8)	45 (37,8)	7 (30,4)	6 (31,6)
Stabile Erkrankung n (%)	6 (37,5)	6 (37,5)	14 (25,0)	39 (32,8)	10 (43,5)	5 (26,3)
Fortschreiten der Krebserkrankung n (%)	3 (18,8)	1 (6,25)	13 (23,2)	18 (15,1)	NB	8 (42,1)

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

Morbidität						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.						
	Bellmunt et al. 2001	Carles et al. 2001	Linardou et al. 2004	De Santis et al. 2012	Sella et Kovel 2012	Kim et al. 2015
	N=16	N=17	N=55	N=118	N=23	N=22
Unerwünschte Ereignisse^k						
Neutropenie n (%)	9 (56,3) ^a	NB	15 (27,2) ^a	62 (52,5) ^a	3 (13,0) ^e	15 (68,2) ^g
Fiebrige Neutropenie n (%)	2 (12,5) ^a	NB	5 (9,1)	5 (4,2) ^a	NB	NB
Anämie n (%)	6 (37,5) ^a	5 (29,4) ^b	10 (18,2) ^a	NB	NB	19 (86,4) ^g
Granulozytopenie n (%)	NB	6 (35,3) ^b	NB	NB	NB	NB
Thrombozytopenie n (%)	10 (62,5) ^a	3 (17,6) ^b	9 (16,4) ^a	57 (48,3) ^a	2 (8,7) ^c	9 (40,9) ^g
Erbrechen n (%)	0 ^a	4 (23,5) ^b	NB	NB	NB	0 ^g
Hepatotoxizität n (%)	NB	1 (5,9) ^b	NB	NB	NB	NB
Haarausfall	NB	3 (17,6) ^b	5 (9,1) ^c	NB	NB	NB
Nierenfunktionsstörung n (%)	NB	1 (5,9) ^{b, h}	NB	NB	NB	NB
Erschöpfung n (%)	NB	NB	3 (5,5) ^d	NB	7 (30,4) ^f	3 (13,6) ^g
Diarrhö n (%)	NB	NB	1 (1,8) ^d	NB	NB	2 (9,1) ^g
Leukopenie n (%)	NB	NB	NB	53 (44,9) ^a	NB	13 (59,1) ^g
Infektionen n (%)	0 ^a	NB	NB	14 (11,9) ^a	9 (39,1)	3 (13,6) ^g
Blutungen n (%)	NB	NB	NB	NB	3 (13,0) ^g	NB
Anorexia n (%)	NB	NB	NB	NB	NB	2 (9,1) ^g
Übelkeit n (%)	0 ^a	NB	NB	NB	NB	1 (4,5) ^g
Unterleibsschmerzen n (%)	NB	NB	NB	NB	NB	4 (18,2) ^g
Verstopfung n (%)	NB	NB	NB	NB	NB	3 (13,6) ^g
Periphere Neuropathie n (%)	NB	NB	NB	NB	NB	3 (13,6) ^g

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

Hautausschlag n (%)	NB	NB	NB	NB	NB	2 (9,1) ^g
<p>a: Grad 3 oder 4 b: Grad 1–4 c: Grad 2 d: Grad 3 e: Grad 4 f: Grad 2 oder 3 g: Grad ≥ 2 h: Nierentoxizität i: Ein Patient von insgesamt 17 Patienten war für den Endpunkt Objektive Ansprechrate nicht auswertbar. j: Drei Patienten von insgesamt 22 Patienten waren für den Endpunkt Objektive Ansprechrate nicht auswertbar. k: In den Studien wurden ausschließlich die Nebenwirkungen einer Chemotherapie mittels der Allgemeinen Toxizitätskriterien erfasst.</p> <p>CR: Complete Remission; PR: Partial Remission; KI: Konfidenzintervall; NB: Nicht berichtet.</p>						

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 52,9 % der Patienten der Studie, die in der Publikation von Carles et al. 2000 beschrieben wird, verstorben und das mediane Überleben betrug 10 Monate (21). Das mediane Überleben bei der von Linardou et al. 2004 beschriebenen Studie betrug 7,2 Monate (95 %-KI: [5,9; 8,5]), wobei zum Zeitpunkt der Analyse 75,0 % der Patienten verstorben waren (24). Für die Studie EORTC 30986 wird ein medianes Überleben von 9,3 Monaten berichtet. Hier waren zum Zeitpunkt der Analyse 92,4 % der Patienten verstorben (17, 22). Sella et Kovel 2012 berichten ein medianes Überleben von 8,6 Monaten mit 52,2 % verstorbenen Patienten (25).

Bezogen auf die Studien, welche Auswertungen für das Gesamtüberleben ausweisen, verstarben 173 von 215 Patienten (80,5 %). Die mittlere mediane Überlebenszeit beträgt 8,8 Monate.

Ein medianes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von 4,8 (95 %-KI [3,54; 6,03]) Monaten wurde in der Publikation von Linardou et al. 2004 berichtet. 69,6 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Analyse einen Progress (24). Sella et Kovel 2012 berichten ein medianes Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung von 4,0 Monaten und einen Anteil an Patienten von 82,6 % mit Progress (25). In der Studie EORTC 30986 hatten zum Zeitpunkt der Analyse 70,6 % der Patienten einen Progress. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist mit 5,8 Monaten berichtet (17, 22).

Ergebnisse zur Analysen der Objektiven Ansprechrate wurden in allen Publikationen berichtet. Die Gesamtansprechrate lag bei den von Linardou et al. 2004 und Sella et Kovel 2012 berichteten Studien bei rund 35 % (24, 25). Bellmunt et al. 2001 und De Santis et al. 2012 berichten Gesamtansprechraten von 43,8 % und 41,2 % (17, 20, 22). Carles et al. 2000 berichten eine Gesamtansprechrate von 56,3 % (21).

Krankheitssymptomatik

Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für diesen Endpunkt sind keine relevanten Daten für eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V verfügbar.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien wurden ausschließlich die Nebenwirkungen einer Chemotherapie mittels der Allgemeinen Toxizitätskriterien erfasst. Eine umfassende Erhebung der Unerwünschten Ereignisse wie in KEYNOTE 052 liegt nicht vor.

Unerwünschte Ereignisse

Das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis wird in der Studie von Kim et al. berichtet (Anämie 86,4 %) (23). Thrombozytopenie und Neutropenie trat bei der Studie von

Bellmunt et al. bei 62,5 % bzw. 56,3 % der Patienten auf (20). Carles et al. und Linardou et al. berichteten Granulozytopenie (35,3 %) bzw. Neutropenie (27,2 %) als das am häufigsten aufgetretene unerwünschte Ereignis in ihren Studien (21, 24).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf einer deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse einer einarmigen Zulassungsstudie KEYNOTE 052 bei 370 Patienten vs. den Ergebnissen der sechs Studien mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei 253 Patienten.

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 052 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei 370 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind, untersucht. Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 13,7 Monate (95 %-KI: [8,6; 22,7]). Die Studie untersuchte die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse.

Insgesamt konnten vier einarmige Studien sowie ein Studienarm aus einer randomisierten Studie und eine retrospektive Studie identifiziert werden, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin bei 253 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchen. Keine dieser Studien untersuchte die patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde in keiner der Studien vergleichbar umfassend wie in der KEYNOTE 052 erhoben.

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.

Der Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin ergibt sich wie folgt:

- Unter Pembrolizumab lebt nach 12 Monaten jeder zweite Patient; unter einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin lebt zu Studienende durchschnittlich nur noch jeder fünfte Patient.
- Unter Pembrolizumab ist die mediane Überlebenszeit 11,0 Monate (95 %-KI: [10,0; 13,6]); somit liegt der Punktschätzer deutlich über den in den Studien mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin beobachteten Punktschätzern (7,2 Monate; 8,6 Monate; 9,3 Monate; 10,0 Monate). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Quantifizierung der Unsicherheit möglich.
- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zwischen zwei Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Erschöpfung) und 10 Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Übelkeit und Erbrechen). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich.
- Unter Pembrolizumab variiert die mediane Zeit bis zum Eintreten einer für den Patienten relevanten Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen zwei Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Körperliche Funktion) und neun Monaten (EORTC QLQ-C30 Subskala Emotionale Funktion). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich.

- Unter Pembrolizumab haben nach 12 Monaten weniger als die Hälfte der Patienten ein Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses beträgt neun Monate. Der Großteil dieser Ereignisse war medizinisch gut behandelbar, nur 14 % der Patienten mussten die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis abbrechen. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage für die zVT ist keine Gegenüberstellung der Ergebnisse möglich. In der Studie KEYNOTE 045 (Anwendungsgebiet B) konnte eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen in allen Kategorien von Pembrolizumab gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie belegt werden. Analog zu diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, dass sich dieser Vorteil von Pembrolizumab als immunonkologische Therapie gegenüber einer zytotoxischen Chemotherapie auch bei Patienten im Anwendungsgebiet A widerspiegelt.

In der Gesamtschau ergibt sich somit in der Erstlinienbehandlung bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom für Pembrolizumab im Vergleich zu einer Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin der Nachweis, dass in der KEYNOTE 052 deutlich mehr Patienten länger leben und aus der umfassenden Datenlage zu allen vier AMNOG-relevanten Dimensionen ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Mit Pembrolizumab ist nun eine wirksame und verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung dieser Patienten mit stark eingeschränkten Therapiealternativen verfügbar.

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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelkarzinom bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten	Anhaltspunkt auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Für Patienten, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, ist bis dato keine Standardtherapie definiert. In den Leitlinien wird jedoch die nicht zugelassene Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin empfohlen (35, 36). Diese Empfehlung basiert auf einer randomisierten Phase-II/III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit in Cisplatin-ungeeigneten Patienten untersuchte. Die Studie zeigte, dass Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 und viszeralem Metastasen bei einer überdurchschnittlich hohen Toxizität im Median lediglich 5,5 Monate überlebten (17). In der zulassungsrelevanten Studie KEYNOTE 052 hatten über 80 % der 370 Patienten viszerale Metastasen und über 40 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus ≥ 2 . Bei 35 % der Patienten waren beide Risikofaktoren vorhanden.

Eine direkt vergleichende Studie zwischen Pembrolizumab vs. einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin+Gemcitabin bedeutet somit, mindestens jeden dritten Patienten nach dem Zufallsprinzip einer gering wirksamen, aber hochtoxischen, Therapie auszusetzen. Und das zu einem Zeitpunkt, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasierendem Urothelkarzinom durch die Phase-Ib-Studie KEYNOTE 012 belegt war (37). Um diesen Patienten mit stark eingeschränkten Therapiealternativen zeitnah eine in ihrem Erkrankungsgebiet zugelassene Therapie zur Verfügung zu stellen, hat sich MSD für die Durchführung einer einarmigen Phase-II-Studie entschieden. Die Studie KEYNOTE 052 entspricht nicht der höchsten Evidenzstufe im Sinne der evidenzbasierten Medizin, stellt aber für diese besondere medizinische Versorgungssituation die beste verfügbare Evidenz dar.

Die Studie KEYNOTE 052 ist eine offene, multizentrische, einarmige, nicht-randomisierte Phase-II-Zulassungsstudie. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von

Pembrolizumab bei 370 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom, welche keine vorrangegangene systemische Chemotherapie erhielten und für eine Cisplatin-basierte Therapie ungeeignet sind. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Die Studie untersuchte neben der Objektiven Ansprechrates und dem Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse. Für die Studie KEYNOTE 052 liegen zwei Datenschnitte vor (01.09.2016 und 09.03.2017).

Daten zur Kombinationschemotherapie Carboplatin+Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen für insgesamt 253 Patienten vor. Diese stammen aus vier einarmigen Studien, einem Studienarm einer RCT und einer retrospektiven Studie (17, 20-25).

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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.

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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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 (6). Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

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.

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).

Studien zum zu bewertenden Arzneimittel

KEYNOTE 052	Studienbericht (31)
	Registereinträge (26-28)

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bellmunt et al. 2001	Publikation (20)
Carles et al. 2000	Publikation (21)
Linardou et al. 2004	Publikation (24)
De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)	Publikation (17, 22)
	Registereinträge (29, 30)
Sella et Kovel 2012	Publikation (25)
Kim et al. 2015	Publikation (23)

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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: August 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: August 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-007 - Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. 2017.
4. 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: 08.06.2017.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Rev.3. 2005. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf. Zugriff am: 25.05.2016.
6. 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: 25.05.2016.
 7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Methodological Considerations for Using Progression-free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration. 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf. Zugriff am: 08.06.2016.
 8. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (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: 21.06.2016.
 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. *J Clin Oncol*. 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. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
 15. 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.
 16. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. Zugriff am: 08.06.2017.
 17. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.

18. Rexer H, Ohlmann CH, Retz M. [First-line therapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma : A randomized, controlled phase III trial comparing pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy and chemotherapy only in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma (keynote 361-AB 54/16 of the AUO)]. *Der Urologe Ausg A*. 2017;56(5):659-61.
19. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(2):212-20.
20. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2001;37(17):2212-5.
21. Carles J, Nogue M, Domenech M, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*. 2000;59(1):24-7.
22. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/ carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5634-9.
23. Kim YR, Lee JL, You D, et al. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2015;76(1):141-53.
24. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479-84.
25. Sella A, Kovel S. Combination of gemcitabine and carboplatin in urothelial cancer patients unfit for cisplatin due to impaired renal or cardiac function. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2012;38(1):49-56.
26. ClinicalTrials.gov. NCT02335424 - Titel: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52). 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335424>. Zugriff am: 18.07.2017.
27. EU Clinical Trials Register. 2014-002206-20 - Titel: A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20. Zugriff am: 18.07.2017.
28. ICTRP Search Portal. EUCTR2014-002206-20-ES - Titel: A Phase II Trial of MK-3475 in Subjects with Bladder Cancer. 2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002206-20-ES>. Zugriff am: 18.07.2017.
29. ClinicalTrials.gov. NCT00014274 - Titel: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium. 2013. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014274>. Zugriff am: 18.07.2017.
30. ICTRP Search Portal. NCT00014274 - Titel: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium. 2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00014274>. Zugriff am: 19.07.2017.

31. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 052 (P052V01MK3475): A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. 2017.
32. EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC). EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Version 3.0. 2001. Zugriff am: 25.05.2016.
33. EuroQol GROUP. EQ-5D-3L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. 2015.
34. 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: 08.06.2017.
35. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL. 2016 Adresse: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Harnblasenkarzinom_Langversion_1.1.pdf.
36. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Bladder Cancer - Version 5. 2017.
37. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 012 (P012V04MK3475): A Phase Ib Multi-Cohort Study of MK-3475 in Subjects with Advanced Solid Tumors. 2016.
38. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol. 1989;7(11):1748-56.
39. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Controlled clinical trials. 1989;10(1):1-10.

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	17.07.2017	
Zeitsegment	1947 bis 14. Juli 2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp transitional cell carcinoma/	22.564
2	exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/	76.692
3	exp bladder cancer/	58.538
4	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	376.980
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	4.587.050
6	4 and 5	145.001
7	1 or 2 or 3 or 6	145.237
8	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK?3475 or SCH?900475).mp.	3.785
9	7 and 8	335

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and OVID MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	1946 bis 14. Juli 2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	17.542
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	49.797
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	236.706
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	3.542.470
5	3 and 4	93.896
6	1 or 2 or 5	93.896
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK?3475 or SCH?900475).mp.	1.027
8	6 and 7	57

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	431
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	1.075
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	11.510
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	131.818
5	3 and 4	3.819
6	1 or 2 or 5	3.819
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK?3475 or SCH?900475).mp.	264
8	6 and 7	29

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen*Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	1947 bis 14. Juli 2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp transitional cell carcinoma/	22.564
2	exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/	76.692
3	exp bladder cancer/	58.538
4	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	376.980
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	4.587.050
6	4 and 5	145.001
7	1 or 2 or 3 or 6	145.237
8	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK?3475 or SCH?900475).mp.	3.785
9	7 and 8	335

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and OVID MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	1946 bis 14. Juli 2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	17.542
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	49.797
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	236.706
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	3.542.470
5	3 and 4	93.896
6	1 or 2 or 5	93.896
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK?3475 or SCH?900475).mp.	1.027
8	6 and 7	57

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	431
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	1.075
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	11.510
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	131.818
5	3 and 4	3.819
6	1 or 2 or 5	3.819
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK?3475 or SCH?900475).mp.	264
8	6 and 7	29

Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	1947 bis 14. Juli 2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp transitional cell carcinoma/	22.564
2	exp bladder tumor/ or exp bladder carcinoma/	76.692
3	exp bladder cancer/	58.538
4	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	376.980
5	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	4.587.050
6	4 and 5	145.001
7	1 or 2 or 3 or 6	145.237
8	exp carboplatin/	56.995
9	(carboplat* or Blastocarb or Boplatex or Carbosin or Carbotec* or Carplan or CBDCA or Cycloplatin or Ercar or Erbakar or Nealorin or Neocarbo or Paraplatin* or Platinwas or Ribocarbo or Ifacap or Kemocarb).mp.	59.213
10	(JM 8 or JM-8 or JM8).mp.	159
11	(NSC 241240 or NSC-241240 or NSC241240).mp.	29
12	8 or 9 or 10 or 11	59.252
13	exp gemcitabine/	45.486
14	(Gemcitabin* or Gemzar or Gemcite).mp.	46.977
15	(LY 188011 or LY-188011 or LY188011).mp.	46
16	13 or 14 or 15	46.977
17	7 and 12 and 16	1.363

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and OVID MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	1946 bis 14. Juli 2017	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	17.542
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	49.797
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	236.706
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	3.542.470
5	3 and 4	93.896
6	1 or 2 or 5	93.896
7	exp Carboplatin/	10.914
8	(carboplat* or Blastocarb or Boplatex or Carbosin or Carbotec* or Carplan or CBDCA or Cycloplatin or Ercar or Erbakar or Nealorin or Neocarbo or Paraplatin* or Platinwas or Ribocarbo or Ifacap or Kemocarb).mp.	16.701
9	(JM 8 or JM-8 or JM8).mp.	95
10	(NSC 241240 or NSC-241240 or NSC241240).mp.	15
11	7 or 8 or 9 or 10	16.731
12	gemcitabin*.mp.	15.024
13	(Gemzar or Gemcite).mp.	242
14	(LY 188011 or LY-188011 or LY188011).mp.	18
15	12 or 13 or 14	15.043
16	6 and 11 and 15	240

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Transitional Cell/	431
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/	1.075
3	(transitional or transitional cell or urotheli* or urinary bladder or bladder or ureter or urethra).mp.	11.510
4	(neoplasm* or cancer* or carcinom* or tumo?r*).mp.	131.818
5	3 and 4	3.819
6	1 or 2 or 5	3.819
7	exp Carboplatin/	1.129
8	(carboplat* or Blastocarb or Boplatex or Carbosin or Carbotec* or Carplan or CBDCA or Cycloplatin or Ercar or Erbakar or Nealorin or Neocarbo or Paraplatin* or Platinwas or Ribocarbo or Ifacap or Kemocarb).mp.	3.930
9	(JM 8 or JM-8 or JM8).mp.	18
10	(NSC 241240 or NSC-241240 or NSC241240).mp.	6
11	7 or 8 or 9 or 10	3.932
12	gemcitabin*.mp.	2.970
13	(Gemzar or Gemcite).mp.	32
14	(LY 188011 or LY-188011 or LY188011).mp.	1
15	12 or 13 or 14	2.972
16	6 and 11 and 15	51

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](http://www.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/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	Conditions: (bladder OR transitional cell OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) Interventions: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	35

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	((bladder OR "transitional cell" OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) AND (neoplasm OR Cancer OR Carcinoma OR Tumor OR Tumour)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	bladder OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra [CONDITION] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [INTERVENTION]
Treffer	70 Einträge zu 33 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	?pembrolizumab? [Textfelder] ODER ?lambrolizumab? [Textfelder] ODER ?keytruda? [Textfelder] ODER ?MK-3475? [Textfelder] ODER ?MK 3475? [Textfelder] ODER ?MK3475? [Textfelder] ODER ?SCH-900475? [Textfelder] ODER ?SCH 900475? [Textfelder] ODER ?SCH900475? [Textfelder] ODER
Treffer	45

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*Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	Conditions: (bladder OR transitional cell OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) Interventions: (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475) Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	35

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	((bladder OR "transitional cell" OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) AND (neoplasm OR Cancer OR Carcinoma OR Tumor OR Tumour)) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475)
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	bladder OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra [CONDITION] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [INTERVENTION]
Treffer	70 Einträge zu 33 Studien

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

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	?pembrolizumab? [Textfelder] ODER ?lambrolizumab? [Textfelder] ODER ?keytruda? [Textfelder] ODER ?MK-3475? [Textfelder] ODER ?MK 3475? [Textfelder] ODER ?MK3475? [Textfelder] ODER ?SCH-900475? [Textfelder] ODER ?SCH 900475? [Textfelder] ODER ?SCH900475? [Textfelder] ODER
Treffer	45

Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	Conditions: (bladder OR transitional cell OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) Interventions: (Carboplatin AND Gemcitabine) Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
Treffer	31

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie	((bladder OR "transitional cell" OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra) AND (Carboplatin OR Carboplat OR Carbosin OR Blastocarb OR Carbotec OR Ercar OR JM-8 OR "JM 8" OR JM8 OR NSC-241240 OR "NSC 241240" OR NSC241240 OR Neocarbo OR Paraplatin OR Platinwas OR Ribocarbo) AND (Gemcitabine OR Gemcitabin OR Gemzar OR Gemcite OR LY-188011 OR "LY 188011" OR LY188011))
Treffer	16

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	19.07.2017
Suchstrategie	bladder OR transitional OR urothelial OR urinary OR ureter OR urethra [CONDITION] AND Carboplatin [INTERVENTION]
Treffer	119 Einträge zu 56 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	18.07.2017
Suchstrategie 1	?Carboplatin? [Textfelder] ODER ?Carboplat? [Textfelder] ODER ?Carbosin? [Textfelder] ODER ?Paraplatin? [Textfelder] ODER ?Platinwas? [Textfelder] ODER ?Ribocarbo? [Textfelder] ODER ?Carbotec? [Textfelder] ODER ?Neocarbo? [Textfelder] UND ?Gemcitabine? [Textfelder]
Treffer Suchstrategie 1	23
Suchstrategie 2	transitional [Textfelder] ODER transitional cell [Textfelder] ODER bladder [Textfelder] ODER urothelial [Textfelder] ODER urothel [Textfelder] ODER urinary [Textfelder] ODER ureter [Textfelder] ODER urethra [Textfelder] UND ?Gemcitabine? [Textfelder]
Treffer Suchstrategie 2	14
Suchstrategie 3	transitional [Textfelder] ODER transitional cell [Textfelder] ODER bladder [Textfelder] ODER urothelial [Textfelder] ODER urothel [Textfelder] ODER urinary [Textfelder] ODER ureter [Textfelder] ODER urethra [Textfelder] UND ?Carboplatin? [Textfelder]

Studienregister	PharmNet.Bund
Treffer Suchstrategie 3	7
Treffer insgesamt nach Abzug der Duplikate	38

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Rexer, H.; Ohlmann, C. H.; Retz, M.. 2017. First-line therapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A randomized, controlled phase III trial comparing pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy and chemotherapy only in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma (keynote 361-AB 54/16 of the AUO). [German] Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit und ohne platinbasierter Kombinationschemotherapie und der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Keynote-361 - AB 54/16 der AUO). Urologe, 56(5): 659-661	A4

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*Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Plimack, E. R.; Bellmunt, J.; Gupta, S.; Berger, R.; Chow, L. Q. M.; Juco, J.; Lunceford, J.; Saraf, S.; Perini, R. F.; O'Donnell, P. H.. 2017. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. <i>The Lancet Oncology</i> , 18(2): 212-220	A2
2.	Rexer, H.; Ohlmann, C. H.; Retz, M.. 2017. First-line therapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A randomized, controlled phase III trial comparing pembrolizumab with or without platinum-based combination chemotherapy and chemotherapy only in patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma (keynote 361-AB 54/16 of the AUO). [German] Erstlinientherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit und ohne platinbasierter Kombinationschemotherapie und der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (Keynote-361 - AB 54/16 der AUO). <i>Urologe</i> , 56(5): 659-661	A4

Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
3.	Baitar, A.; De Vos, M.; Vandebroek, A.; Schrijvers, D.. 2011. Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. <i>Journal of Geriatric Oncology</i> , 2(1): 31-35	A1
4.	Bamias, A.; Lainakis, G.; Kastritis, E.; Antoniou, N.; Alivizatos, G.; Koureas, A.; Chrisofos, M.; Skolarikos, A.; Karayiotis, E.; Dimopoulos, M. A.. 2007. Biweekly Carboplatin/Gemcitabine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: Report of Efficacy, Quality of Life and Geriatric Assessment. <i>Oncology</i> , 73(5-6): 290-297	A2
5.	Bamias, A.; Mouloupoulos, L. A.; Koutras, A.; Aravantinos, G.; Fountzilias, G.; Pectasides, D.; Kastritis, E.; Gika, D.; Skarlos, D.; Linardou, H.; Kalofonos, H. P.; Dimopoulos, M. A.. 2006. The Combination of Gemcitabine and Carboplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma: A Phase II Study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. <i>Cancer</i> , 106(2): 297-303	A1
6.	Bamias, A.; Tsantoulis, P.; Zilli, T.; Papatsoris, A.; Caparrotti, F.; Kyratsas, C.; Tzannis, K.; Stravodimos, K.; Chrisofos, M.; Wirth, G. J.; Skolarikos, A.; Mitropoulos, D.; Constantinides, C. A.; Deliveliotis, C.; Iselin, C. E.; Miralbell, R.; Dietrich, P. Y.; Dimopoulos, M. A.. 2016. Outcome of patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer not undergoing cystectomy after treatment with noncisplatin-based chemotherapy and/or radiotherapy: a retrospective analysis. <i>Cancer Medicine</i> , 5(6): 1098-1107	A1
7.	Dogliotti, L.; Cartenì, G.; Siena, S.; Bertetto, O.; Martoni, A.; Bono, A.; Amadori, D.; Onat, H.; Marini, L.. 2007. Gemcitabine plus Cisplatin versus Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium: Results of a Randomized Phase 2 Trial. <i>European Urology</i> , 52(1): 134-141	A1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
8.	Fukushi, K.; Narita, T.; Hatakeyama, S.; Yamamoto, H.; Tobisawa, Y.; Yoneyama, T.; Yoneyama, T.; Hashimoto, Y.; Koie, T.; Ohyama, C.. 2017. Difference in toxicity reporting between patients and clinicians during systemic chemotherapy in patients with urothelial carcinoma. <i>International Journal of Urology</i> , 24(5): 361-366	A2
9.	Helke, C.; May, M.; Hoshcke, B.. 2006. Gemcitabine and Carboplatin Chemotherapy in Advanced Transitional Cell Carcinoma in Regard to Patients with Impaired Renal Function. [German] Gemcitabine/Carboplatin-Chemotherapie in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. <i>Aktuelle Urologie</i> , 37(5): 363-368	A1
10.	Hoshcke, B.; May, M.; Seehafer, M.; Helke, C.. 2004. Our experience with 23 consecutive patients on gemcitabine/carboplatin chemotherapy for treatment of metastasized transitional cell carcinoma of the urothelium. <i>International Journal of Urology</i> , 11(7): 461-466	A1
11.	Hudson, E.; Lester, J. F.. 2010. Gemcitabine and carboplatin in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelium: a single centre experience and review of the literature. <i>European Journal of Cancer Care</i> , 19(3): 324-328	A1
12.	Locke, J. A.; Pond, G. R.; Sonpavde, G.; Necchi, A.; Giannatempo, P.; Paluri, R. K.; Niegisch, G.; Albers, P.; Buonerba, C.; Di Lorenzo, G.; Vaishampayan, U. N.; North, S. A.; Agarwal, N.; Hussain, S. A.; Pal, S.; Eigl, B. J.. 2016. Cisplatin-Versus Non-Cisplatin-based First-Line Chemotherapy for Advanced Urothelial Carcinoma Previously Treated With Perioperative Cisplatin. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 14(4): 331-340	A2
13.	Mertens, L. S.; Meijer, R. P.; Kerst, J. M.; Bergman, A. M.; Van Tinteren, H.; Van Rhijn, B. W. G.; Horenblas, S.. 2012. Carboplatin Based Induction Chemotherapy for Nonorgan Confined Bladder Cancer - A Reasonable Alternative for Cisplatin Unfit Patients? <i>Journal of Urology</i> , 188(4): 1108-1113	A2
14.	Nogué-Aliguer, M.; Carles, J.; Arrivi, A.; Juan, O.; Alonso, L.; Font, A.; Mellado, B.; Garrido, P.; Sáenz, A.; Spanish Cooperative, G.. 2003. Gemcitabine and Carboplatin in Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract: An Alternative Therapy. <i>Cancer</i> , 97(9): 2180-6	A1
15.	Oudard, S.; Culine, S.; Vano, Y.; Goldwasser, F.; Théodore, C.; Nguyen, T.; Voog, E.; Banu, E.; Vieillefond, A.; Priou, F.; Deplanque, G.; Gravis, G.; Ravaud, A.; Vannetzel, J. M.; Machiels, J. P.; Muracciole, X.; Pichon, M. F.; Bay, J. O.; Elaidi, R.; Teghom, C.; Radvanyi, F.; Beuzeboc, P.. 2015. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine + platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. <i>European Journal of Cancer</i> , 51(1): 45-54	A1
16.	Park, J. H.; Lee, S. W.; Kim, H. S.; Kang, S. G.; Ko, Y. H.; Kim, S. T.; Kang, S. H.; Park, Y. J.; Choi, I. K.; Oh, S. C.; Sung, D. J.; Seo, J. H.; Cheon, J.; Kim, Y. H.; Kim, J. S.; Park, K. H.. 2013. Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> , 71(4): 1033-1039	A2
17.	Robinson, A. G.; Wei, X.; Vera-Badillo, F. E.; Mackillop, W. J.; Booth, C. M.. 2017. Palliative Chemotherapy for Bladder Cancer: Treatment Delivery and Outcomes in the General Population. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> , 26	A1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
18.	Shannon, C.; Crombie, C.; Brooks, A.; Lau, H.; Drummond, M.; Gurney, H.. 2001. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: Effective treatment of patients with poor prognostic features. <i>Annals of Oncology</i> , 12(7): 947-952	A1
19.	Song, Y.; Yang, L.; Zhou, A.; Chi, Y.; Wang, J.. 2014. [Treatment and prognosis of 117 patients with advanced urothelial carcinoma of the bladder]. [Chinese]. <i>Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]</i> , 36(3): 212-216	A1
20.	Sumiyoshi, T.; Matsumoto, K.; Utsunomiya, N.; Segawa, T.; Muguruma, K.; Kawakita, M.. 2013. [Gemcitabine and cisplatin (GC) or gemcitabine and carboplatin (GCarbo) in patients with metastatic urothelial cancer]. [Japanese]. <i>Hinyokika kiyo, Acta urologica Japonica</i> . 59(1): 1-6	A1
21.	Tanji, N.; Fukumoto, T.; Miura, N.; Yanagihara, Y.; Shirato, A.; Azuma, K.; Miyauchi, Y.; Kikugawa, T.; Shimamoto, K.; Yokoyama, M.. 2013. Combined chemotherapy with gemcitabine and carboplatin for metastatic urothelial carcinomas in patients with high renal insufficiency. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 18(5): 910-915	A2
22.	Tully, C. M.; Apolo, A. B.; Zabor, E. C.; Regazzi, A. M.; Ostrovnaya, I.; Furberg, H. F.; Rosenberg, J. E.; Bajorin, D. F.. 2016. The High Incidence of Vascular Thromboembolic Events in Patients with Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Treated With Platinum Chemotherapy Agents. <i>Cancer</i> , 122(5): 712-721	A4
23.	Yoneyama, T.; Tobisawa, Y.; Yoneyama, T.; Yamamoto, H.; Imai, A.; Hatakeyama, S.; Hashimoto, Y.; Koie, T.; Ohyama, C.. 2015. Carboplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with advanced bladder cancer. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 20(2): 369-374	A1
24.	Xu, N.; Zhang, X. C.; Xiong, J. P.; Fang, W. J.; Yu, L. F.; Qian, J.; Zhang, L.. 2007. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. <i>BMC Cancer</i> , 7 (no pagination)(98)	A1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	A1, A2, A3, A6
(2)	NCT02043665	Systemic Treatment Of Resistant Metastatic Disease Employing CVA21 and Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer and Bladder Cancer (STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	A2, A3, A6, A7
(3)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	A2, A3, A6
(4)	NCT02256436	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256436	A1, A3
(5)	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582	A1, A2, A3, A6
(6)	NCT02335424	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335424	A3, A6
(7)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	A2, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT02351739	Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739	A1, A3
(9)	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766	A1, A2, A3, A6
(10)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	A2, A3, A6
(11)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	A2, A3, A6
(12)	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370	A1, A2, A3, A6
(13)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	A1, A2, A3, A6
(14)	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121	A1, A3
(15)	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636	A2, A3, A6, A7
(16)	NCT02581982	Paclitaxel and Pembrolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581982	A1, A2, A3, A6
(17)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253	A2, A3, A6
(18)	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151	A2, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(19)	NCT02625961	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961	A1, A3, A6
(20)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	A2, A3, A6
(21)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	A1, A2, A3, A6
(22)	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062	A1, A2, A3, A6
(23)	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558	A1, A2, A3, A6
(24)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	A1, A3, A6
(25)	NCT02717156	Combination Therapy With Pembrolizumab and sEphB4-HSA in Previously Treated Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717156	A1, A2, A3, A6
(26)	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266	A1, A3, A6
(27)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	A1, A2, A3, A6
(28)	NCT02826564	Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826564	A2, A3, A7
(29)	NCT02853305	Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853305	A7

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(30)	NCT02880345	RADVAX™: A Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880345	A1, A2, A3, A6
(31)	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533	A1, A2, A3, A6
(32)	NCT02964013	Study of MK-7684 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964013	A2, A3, A6
(33)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	A2, A3, A6
(34)	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151	A1, A3
(35)	NCT03212651	Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651	A1, A3, A6
EU-CTR			
(36)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	A1
(37)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	A1, A3
(38)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40	A1, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(39)	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20	A3, A6
(40)	2014-004026-17	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004026-17	A1, A3, A6
(41)	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 Car.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41	A7
(42)	2016-001263-37	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001263-37	A2, A3
ICTRP			
(43)	EUCTR2014-002009-40-BE	MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE	A1, A3
(44)	EUCTR2014-002206-20-ES	A Phase II Trial of MK-3475 in Subjects with Bladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002206-20-ES	A3, A6
(45)	EUCTR2014-004026-17-SE	Pembrolizumab (MK-3475) in High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004026-17-SE	A1, A3, A6
(46)	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	A1, A3, A6
(47)	EUCTR2016-001263-37-BE	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001263-37-BE	A2, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(48)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	A2, A3, A6
(49)	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324582	A1, A2, A3, A6
(50)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	A2, A3, A6
(51)	NCT02351739	Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739	A1, A3
(52)	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365766	A1, A2, A3, A6
(53)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	A2, A3, A6
(54)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	A2, A3, A6
(55)	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437370	A1, A2, A3, A6
(56)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	A1, A2, A3, A6
(57)	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500121	A1, A3
(58)	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560636	A2, A3, A6, A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(59)	NCT02581982	Paclitaxel and Pembrolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581982	A1, A2, A3, A6
(60)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253	A2, A3, A6
(61)	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621151	A2, A3, A6
(62)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	A2, A3, A6
(63)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	A1, A2, A3, A6
(64)	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662062	A1, A2, A3, A6
(65)	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690558	A1, A2, A3, A6
(66)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	A1, A3, A6
(67)	NCT02717156	Combination Therapy With Pembrolizumab and sEphB4-HSA in Previously Treated Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717156	A1, A2, A3, A6
(68)	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736266	A1, A3, A6
(69)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808143	A1, A2, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(70)	NCT02826564	Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826564	A2, A3, A7
(71)	NCT02853305	Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853305	A7
(72)	NCT02880345	RADVAX™: A Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02880345	A1, A2, A3, A6
(73)	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925533	A1, A2, A3, A6
(74)	NCT02964013	Study of MK-7684 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964013	A2, A3, A6
(75)	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167151	A1, A3
PharmNet.Bund			
(76)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(77)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(78)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(79)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(80)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(81)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(82)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(83)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(84)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(85)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(86)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(88)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(89)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(90)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(91)	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(92)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(93)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(94)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(95)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(96)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(97)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(98)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(99)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(100)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(101)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(102)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(103)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(104)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(105)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(106)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(107)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3, A6
(108)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(109)	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3, A6
(110)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(111)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(112)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(113)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(114)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(115)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3, A6
(116)	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 rezidierten inoperablen oder metastasierten dreifach negativen Mammakarzinom (KEYNOTE-355). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(117)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3, A6
(118)	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3
(119)	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A3
(120)	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2, A3

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*Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	A1, A2
(2)	NCT02043665	Systemic Treatment Of Resistant Metastatic Disease Employing CVA21 and Pembrolizumab in Non-small Cell Lung Cancer and Bladder Cancer (STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	A2, A7
(3)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	A2
(4)	NCT02256436	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256436	A1
(5)	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582	A1, A2
(6)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	A2
(7)	NCT02351739	Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351739	A1

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766	A1, A2
(9)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393248	A2
(10)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	A2
(11)	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370	A1, A2
(12)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443324	A1, A2
(13)	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121	A1
(14)	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636	A2, A7
(15)	NCT02581982	Paclitaxel and Pembrolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581982	A1, A2
(16)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253	A2
(17)	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151	A2
(18)	NCT02625961	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(19)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	A2
(20)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	A1, A2
(21)	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062	A1, A2
(22)	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558	A1, A2
(23)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396	A1
(24)	NCT02717156	Combination Therapy With Pembrolizumab and sEphB4-HSA in Previously Treated Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717156	A1, A2
(25)	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266	A1
(26)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	A1, A2
(27)	NCT02826564	Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826564	A2, A7
(28)	NCT02853305	Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853305	A7
(29)	NCT02880345	RADVAX™: A Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880345	A1, A2
(30)	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533	A1, A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(31)	NCT02964013	Study of MK-7684 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964013	A2
(32)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	A2
(33)	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151	A1
(34)	NCT03212651	Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651	A1
EU-CTR			
(35)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	A1
(36)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	A1
(37)	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. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40	A1
(38)	2014-004026-17	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004026-17	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(39)	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 Car.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41	A7
(40)	2016-001263-37	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001263-37	A2
ICTRP			
(41)	EUCTR2014-002009-40-BE	MK-3475 vs. paclitaxel, Docetaxel or vinflunine in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002009-40-BE	A1
(42)	EUCTR2014-004026-17-SE	Pembrolizumab (MK-3475) in High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Patients Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004026-17-SE	A1
(43)	EUCTR2015-002067-41-DE	PhII Trial of Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002067-41-DE	A1
(44)	EUCTR2016-001263-37-BE	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001263-37-BE	A2
(45)	NCT02178722	A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epcadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	A2
(46)	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324582	A1, A2
(47)	NCT02346955	Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(48)	NCT02351739	Study of the Combination of ACP-196 and Pembrolizumab in Subjects With Platinum Resistant Urothelial Bladder Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351739	A1
(49)	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365766	A1, A2
(50)	NCT02393248	Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393248	A2
(51)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	A2
(52)	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437370	A1, A2
(53)	NCT02443324	A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC, Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium, or Biliary Tract Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443324	A1, A2
(54)	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500121	A1
(55)	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560636	A2, A7
(56)	NCT02581982	Paclitaxel and Pembrolizumab in Treating Patients With Refractory Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581982	A1, A2
(57)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253	A2
(58)	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621151	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(59)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	A2
(60)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	A1, A2
(61)	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662062	A1, A2
(62)	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690558	A1, A2
(63)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710396	A1
(64)	NCT02717156	Combination Therapy With Pembrolizumab and sEphB4-HSA in Previously Treated Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717156	A1, A2
(65)	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736266	A1
(66)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808143	A1, A2
(67)	NCT02826564	Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02826564	A2, A7
(68)	NCT02853305	Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853305	A7
(69)	NCT02880345	RADVAX™: A Trial of Combined Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Have Progressed on Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02880345	A1, A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(70)	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02925533	A1, A2
(71)	NCT02964013	Study of MK-7684 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors (MK-7684-001). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964013	A2
(72)	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167151	A1
PharmNet.Bund			
(73)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(74)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(75)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(76)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(77)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(78)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(79)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(80)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(81)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(82)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(83)	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 rezidierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(84)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(85)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(86)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(87)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(88)	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(89)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(90)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(91)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(92)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(93)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(94)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(95)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(96)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(97)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(99)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(100)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(101)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(102)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(103)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(104)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(105)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(106)	2015-005007-86	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(107)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(108)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7
(109)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(110)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(111)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(112)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(113)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(114)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(115)	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2
(116)	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(117)	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1, A2

Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(118)	NCT00003342	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Bladder or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003342	A2
(119)	NCT00005831	Trastuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Urinary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005831	A2
(120)	NCT00028860	Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Urinary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028860	A1
(121)	NCT00045630	S0219, Combination Chemotherapy Followed By Observation or Surgery in Patients With Stage II or Stage III Cancer of the Urothelium. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045630	A2
(122)	NCT00055835	S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055835	A1
(123)	NCT00136175	Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in the Treatment of Patients With Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136175	A2
(124)	NCT00151034	Trastuzumab (Herceptin), Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151034	A2
(125)	NCT00461851	Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Sorafenib in Chemotherapy-naive Patients With Advanced/Metastatic Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461851	A2
(126)	NCT00585689	Neoadjuvant ABI-007, Carboplatin and Gemcitabine in Locally Advanced Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585689	A1
(127)	NCT00588666	Phase II Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Chemotherapy Naive Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588666	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(128)	NCT00995488	Trial of Combination ABI-007, Carboplatin, and Gemcitabine for First Line Treatment of Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995488	A2
(129)	NCT01191892	Carboplatin and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Vandetanib as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urinary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191892	A7
(130)	NCT01352962	Gemcitabine, Carboplatin, and Lenalidomide for Treatment of Advanced/Metastatic Urothelial Cancer and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352962	A2
(131)	NCT01454089	A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454089	A
(132)	NCT01487915	Gemcitabine-Carboplatin Versus Gemcitabine-Oxaliplatin in Cisplatin-unfit Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487915	A7
(133)	NCT01496534	Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496534	A2
(134)	NCT01599013	JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599013	A2
(135)	NCT01828736	Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828736	A1
(136)	NCT01916109	Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Panitumumab (GCaP) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916109	A1
(137)	NCT01993979	A Phase III Randomised Trial of Peri-Operative Chemotherapy Versus sUrveillance in Upper Tract Urothelial Cancer (POUT). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993979	A1
(138)	NCT02240017	A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240017	A7

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(139)	NCT02412670	Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With High Grade Upper Urinary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412670	A1
(140)	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600	A1
(141)	NCT02516241	Study of MEDI4736 With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516241	A7
(142)	NCT02665039	A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665039	A7
(143)	NCT02788201	Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201	A7
(144)	NCT02807636	Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807636	A7
(145)	NCT02853305	Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853305	A7
(146)	NCT03036098	Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to the Standard of Care Chemotherapy in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036098	A7
(147)	NCT03076372	A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076372	A2
EU-CTR			
(148)	2004-003055-40	A PHASE 2 MULTICENTER EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF TOCOSOL® PACLITAXEL (S-8184 PACLITAXEL INJECTABLE EMULSION) IN PATIENTS WITH METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE TRANSITIONA.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003055-40	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(149)	2004-005181-20	A randomized, parallel group, open-label, active controlled, multicenter Phase III trial of Patupilone (EPO906) versus pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) in taxane/platinum refractory/r... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005181-20	A1
(150)	2008-000245-55	Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000245-55	A1
(151)	2008-005870-11	Estudio de fase II multicéntrico, no aleatorizado, abierto para explorar TKI258 en pacientes con carcinoma urotelial avanzado con FGFR3 mutado o FGFR3 natural. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005870-11	A2 Abweichen de Interventio n
(152)	2009-010140-33	A randomised phase II Trial of carboplatin and gemcitabine +/- vandetanib in first line treatment Of advanced Urothelial cell Cancer in patients who are not suitable to receive cisplatin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010140-33	A7
(153)	2010-020620-22	Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020620-22	A2
(154)	2011-002577-33	A Phase III randomised trial of Peri-Operative chemotherapy versus sUrveillance in upper Tract urothelial cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002577-33	A1
(155)	2013-001323-38	A randomized, open-label, parallel group, multi-center Phase II clinical trial evaluating effect of addition of DCVAC/OvCa to standard chemotherapy (carboplatin and gemcitabine) in women with rel... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001323-38	A1
(156)	2013-002417-35	A multicenter, randomized phase II trial of vinflunine/gemcitabine versus carboplatin /gemcitabine as first line treatment in patients with metastatic urothelial carcinoma unfit for cisplatin based.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002417-35	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(157)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	A1
(158)	2014-005396-82	Randomized phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic urothelial carcinoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005396-82	A7
(159)	2015-001633-24	A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001633-24	A7
(160)	2015-003262-86	A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86	A1
(161)	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 Car.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41	A7
(162)	2016-000250-35	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH GEMCITABINE/CARBOPLATIN VERSUS GEMCITABINE/CARBOPLATIN ALONE I.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000250-35	A7
(163)	2016-003881-14	A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab versus Standard of Care Chemotherapy in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Urothelial Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003881-14	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ICTRP			
(164)	ACTRN12614000870651	Carbetocin RTS for preventing postpartum haemorrhage: a randomized non-inferiority controlled trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000870651	A1
(165)	EUCTR2010-020620-22-FR	Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020620-22-FR	A2
(166)	EUCTR2011-002577-33-GB	Chemotherapy following surgery or close follow up in upper tract urothelial cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002577-33-GB	A1
(167)	EUCTR2011-003301-16-IT	Carboplatin-Paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003301-16-IT	A1
(168)	EUCTR2012-003173-25-ES	Clinical trial of LEDC (Liposomal Encapsulated Doxorubicin Cytrate, Myocet®) + CARBOPLATIN IN EPITHELIAL gynecological CANCER. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003173-25-ES	A1
(169)	EUCTR2013-002417-35-SE	A comparative study between two different chemotherapy treatments for patients with metastatic bladder cancer and renal impairment. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002417-35-SE	A7
(170)	EUCTR2014-005396-82-ES	Phase III study comparing vinflunine-gemcitabine and gemcitabine-carboplatin combinations in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic bladder cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005396-82-ES	A7
(171)	EUCTR2015-005137-42-ES	A Clinical Trial to test the effect of Carboplatin and Paclitaxel, with or without Debio 1143 in patients with newly diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005137-42-ES	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(172)	EUCTR2016-000250-35-ES	A Study of Atezolizumab in Combination With Gemcitabine/Carboplatin Versus Gemcitabine/Carboplatin plus placebo in Patients With Untreated Urothelial Carcinoma who are Ineligible for Cisplatin-Based Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000250-35-ES	A7
(173)	ISRCTN68146831	Vandetanib in non-cisplatin fit patients with urothelial cancers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68146831	A7
(174)	ISRCTN83438782	A GCIG Intergroup multicentre factorial trial of open label carboplatin and paclitaxel +/- bevacizumab compared with oxaliplatin and capecitabine +/- bevacizumab as first line chemotherapy in patients with mucinous Epithelial Ovarian Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN83438782	A1
(175)	ISRCTN88259320	A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN88259320	A1
(176)	JPRN-UMIN000014057	Administration of Carboplatin for the urothelial carcinoma patients with impaired renal function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014057	A1
(177)	JPRN-UMIN000027610	Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027610	A1
(178)	JPRN-UMIN000027611	Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027611	A1
(179)	NCT00003342	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Bladder or Kidney Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003342	A2
(180)	NCT00003376	Two-Drug Combination Chemotherapy Compared With Four-Drug Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer of the Urothelium. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003376	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(181)	NCT00003657	High-dose ICE With Amifostine. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003657	A2
(182)	NCT00003701	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Bladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003701	A1
(183)	NCT00004074	Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004074	A2
(184)	NCT00005831	Trastuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Locally Recurrent or Metastatic Urinary Tract Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005831	A2
(185)	NCT00028860	Combination Chemotherapy Following Surgery in Treating Patients With Urinary Tract Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028860	A1
(186)	NCT00045630	S0219, Combination Chemotherapy Followed By Observation or Surgery in Patients With Stage II or Stage III Cancer of the Urothelium. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00045630	A2
(187)	NCT00055835	S0121, Neoadjuvant Carboplatin, Paclitaxel, and Gemcitabine Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Urothelium. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055835	A1
(188)	NCT00136175	Paclitaxel, Carboplatin and Gemcitabine in the Treatment of Patients With Advanced Transitional Cell Cancer of the Bladder. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00136175	A2
(189)	NCT00262847	Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(190)	NCT00421889	A Study of Belinostat + Carboplatin or Paclitaxel or Both in Patients With Ovarian Cancer in Need of Relapse Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00421889	A1
(191)	NCT00461851	Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Sorafenib in Chemotherapy-naive Patients With Advanced/Metastatic Bladder Carcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461851	A2
(192)	NCT00486356	Capecitabine, Epirubicin, and Carboplatin in Treating Patients With Progressive, Unresectable, or Metastatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00486356	A2
(193)	NCT00585689	Neoadjuvant ABI-007, Carboplatin and Gemcitabine in Locally Advanced Bladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00585689	A1
(194)	NCT00588666	Phase II Trial of Gemcitabine, Carboplatin, and Bevacizumab in Chemotherapy Naive Patients With Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00588666	A2
(195)	NCT00660140	Study of Gemcitabine and Carboplatin in the Treatment of Metastatic or Recurrent Cholangiocarcinoma/Gallbladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00660140	A1
(196)	NCT00989651	Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, and Veliparib in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651	A1
(197)	NCT01074411	Intraperitoneal Bortezomib and Carboplatin in Treating Patients With Persistent or Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074411	A1
(198)	NCT01151761	PII of SBRT & Chemo for Unresectable Cholangiocarcinoma Followed by Liver Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01151761	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(199)	NCT01167712	Paclitaxel and Carboplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712	A1
(200)	NCT01261299	Clinical Study of Microdosing Carboplatin in Lung or Bladder Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261299	A2
(201)	NCT01352962	Gemcitabine, Carboplatin, and Lenalidomide for Treatment of Advanced/Metastatic Urothelial Cancer and Other Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352962	A2
(202)	NCT01366144	Veliparib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery and Liver or Kidney Dysfunction. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366144	A2
(203)	NCT01454089	A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454089	A1
(204)	NCT01478685	A Phase 1 Study of CC-486 as a Single Agent and in Combination With Carboplatin or ABI-007 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478685	A2
(205)	NCT01496534	Phase Ib Study of Gemcitabine Plus Cisplatin or Carboplatin Plus Dovitinib in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496534	A2
(206)	NCT01593241	Therapy De-escalation in Seminoma Stage IIA/B. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01593241	A1
(207)	NCT01599013	JAVLOR Association Study in CDDP-unfit Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma: Gemcitabine Versus Carboplatin. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599013	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(208)	NCT01828736	Efficacy of Combination of Trastuzumab to Gemcitabine - Platinum Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828736	A1
(209)	NCT01916109	Study of Gemcitabine, Carboplatin, and Panitumumab (GCaP) as Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01916109	A1
(210)	NCT02240017	A Study Evaluating Chemotherapy With Fractionated Cisplatin/Gemcitabine Versus Carboplatin/Gemcitabine in the Treatment of Advanced or Metastatic Urothelial Cancer With Impaired Renal Function. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240017	A7
(211)	NCT02341989	Adjuvant Bleomycin, Etoposide and Cisplatin (BEP) Versus Carboplatin in Stage I Seminomatous Testicular Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341989	A1
(212)	NCT02412670	Chemotherapy Before Surgery in Treating Patients With High Grade Upper Urinary Tract Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412670	A1
(213)	NCT02446600	Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600	A1
(214)	NCT02516241	Study of MEDI4736 With or Without Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516241	A7
(215)	NCT02665039	A Trial With Vinflunine in Patients With Metastatic Bladder Cancer and Impaired Renal Function. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02665039	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(216)	NCT02853305	Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853305	A7
(217)	NCT02897375	Palbociclib With Cisplatin or Carboplatin in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897375	A1
(218)	NCT03036098	Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to the Standard of Care Chemotherapy in Treatment of Patients With Untreated Inoperable or Metastatic Urothelial Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036098	A7
PharmNet.Bund			
(219)	2005-004677-20	Randomised Phase II/III Study on Sectional Single Agent Gemcitabine and Docetaxel Versus Carboplatine / Gemcitabine Doublet Therapy, both combined Cetuximab in the Treatment of Advanced NSCLC (Stage IIIB/IV). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(220)	2006-000441-19	A randomised Phase II study of two chemotherapy regimens, Pemetrexed-Carboplatin, and Gemcitabine-vinorelbine, in Anthracycline and Taxane pretreated Advanced Breast cancer patients.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(221)	2006-003699-36	A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo- Controlled Dose and Schedule Finding Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AMG 531 for Treatment of Chemotherapy- Induced Thrombocytopenia in Subjects With Advanced Non- Small Cell Lung Cancer Already Receiving Gemcitabine and Platinum. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(222)	2006-003784-32	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of AMG 706 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(223)	2007-001568-66	A randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(224)	2007-001943-23	Randomized Study of LAROTAXEL + Cisplatin (LC) vs. Gemcitabine + Cisplatin (GC) in the First Line Treatment of Locally Advanced /Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(225)	2008-000245-55	Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(226)	2008-000617-30	Randomized Phase III Multicenter Trial of RRM1 & ERCC1 Directed Customized Chemotherapy versus Standard of Care for 1st Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(227)	2008-000662-23	A randomized, multicenter phase II study to explore whether biomarkers correlate with treatment outcome in chemo-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer, who receive treatment with bevacizumab (at a dose of either 7.5 mg/kg or 15 mg/kg) in addition to carboplatin based chemotherapy (gemcitabine or paclitaxel). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(228)	2008-005870-11	A Phase II multi-center, non-randomized, open-label study of TKI258 in patients with either FGFR3 mutated or FGFR3 wild type advanced urothelial carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(229)	2009-014858-15	A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Two-Phase, Sequential Cohort, Dose Finding Study to Assess the Safety and Efficacy of an Oral Thrombopoietin Receptor Agonist, Eltrombopag (SB-497115-GR), Administered to Patients with Solid Tumors Receiving Gemcitabine monotherapy or the combination of Gemcitabine Plus Carboplatin or Cisplatin. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(230)	2009-015119-42	An open-label, randomised, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in combination with the EGF receptor antibody panitumumab (GemCisP) versus GemCis in the first-line therapy of locally advanced/metastatic urothelial carcinoma in patients with wild-type HRAS. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(231)	2010-018849-59	A randomized phase II trial of standard carboplatin-based chemotherapy with or without panitumumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer - Eine randomisierte Phase II-Studie zu einer Standardkombination mit einer Carboplatin-basierten Chemotherapie mit oder ohne Panitumumab in der Therapie von Patientinnen mit Platin-sensitivem, rezidiviertem Ovarialkarzinom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(232)	2010-018850-11	Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(233)	2010-019255-22	Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine/Carboplatin With or Without Iniparib(SAR240550) (a PARP1 Inhibitor) in Subjects with Previously Untreated Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(234)	2010-020620-22	Randomized phase II study assessing the combination of Vinflunine with Gemcitabine and Vinflunine with Carboplatin in patients ineligible to cisplatin with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(235)	2011-000272-34	Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(236)	2011-000732-29	A Randomized, Open-Label, Phase 2 Safety and Efficacy Trial of Ipilimumab versus Pemetrexed in Subjects with Recurrent/Stage IV Non-Squamous, Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed After Four Cycles of a Platinum-Based First Line chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(237)	2011-002424-41	A Randomized, Double-blind Phase 2 Study Comparing Gemcitabine and Cisplatin in Combination with OGX-427 or Placebo in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(238)	2011-002669-40	A Phase 2, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of ALD518 in the Reduction of Oral Mucositis in Subjects With Head and Neck Cancer Receiving Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(239)	2011-005197-40	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1b/2 Study of LY2228820, a p38MAPK Inhibitor, plus Gemcitabine and Carboplatin versus Gemcitabine and Carboplatin for Women with Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(240)	2012-004125-24	A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. - Eine prospektive, randomisierte klinische Prüfung der Phase III von Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab vs. Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubicin/Bevacizumab bei Patientinnen mit platin-sensitivem rezidivierendem Ovariakarzinom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(241)	2013-000113-20	A PHASE 2/3, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF WEEKLY nab®-PACLITAXEL IN COMBINATION WITH GEMCITABINE OR CARBOPLATIN, COMPARED TO GEMCITABINE/CARBOPLATIN, AS FIRST LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH ER, PgR, AND HER2 NEGATIVE (TRIPLE NEGATIVE) METASTATIC BREAST CANCER. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(242)	2013-001323-38	A randomized, open-label, parallel group, multi-center Phase II clinical trial evaluating effect of addition of DCVAC/OvCa to standard chemotherapy (carboplatin and gemcitabine) in women with relapsed platinum sensitive epithelial ovarian carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(243)	2013-002564-69	Double-blind, placebo-controlled multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of romiplostim for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in subjects with relapsed ovarian cancer (2nd and 3rd line). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(244)	2013-005335-25	A Phase III, open-label, multicentre, randomised trial to establish safety and efficacy of an EGF cancer vaccine in inoperable, late stage IV biomarker positive, wild type EGF-R, NSCLC patients eligible to receive standard treatment and supportive care.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(245)	2013-005486-39	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF MPDL3280A IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIALBLADDER CANCER. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(246)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2
(247)	2014-003083-21	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(248)	2014-003106-33	A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH GEMCITABINE+CISPLATIN OR CARBOPLATIN FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(249)	2014-003231-19	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL BLADDER CANCER AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(250)	2014-003878-16	A Phase 3 randomized, double-blind study of PF-06439535 plus Paclitaxel-Carboplatin and Bevacizumab plus Paclitaxel-Carboplatin for the first-line treatment of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(251)	2014-004981-52	Nab-Paclitaxel (Abraxane®) and Gemcitabine as first line therapy in patients with cholangiocarcinoma ineligible for cisplatin-based chemotherapy - a pilot studyThe NACHO trial (GEMNABCCC-001). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(252)	2015-000179-29	A randomized phase II study of MCS110 combined with carboplatin and gemcitabine in advanced Triple Negative Breast Cancer (TNBC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(253)	2015-004028-69	5-Fluorouracil (5-FU), folinic acid and irinotecan (FOLFIRI) versus 5-FU and folinic acid as second-line chemotherapy in patients with biliary tract cancer (IRIBIL): a randomized open-label phase 2 study - 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure und Irinotecan (FOLFIRI) versus 5-FU und Folinsäure als Zweitlinienchemotherapie bei Patienten mit Karzinomen des biliären Systems: eine randomisierte offene Phase 2-Studie (IRIBIL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(254)	2015-004699-31	Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Ramucirumab or Merestinib or Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(255)	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: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
(256)	2016-002625-11	AN OPEN LABEL, SINGLE ARM, MULTICENTER, SAFETY STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL OR NON-UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY TRACT. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 18.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 052 (TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	<i>Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom</i> Multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige, Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom. Eingeschlossen wurden Patienten, die keine vorangegangene systemische Chemotherapie erhalten hatten und nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet waren.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Die jährliche Inzidenz des Blasenkarzinoms beträgt weltweit ca. 420.000 Fälle, wovon 165.100 Fälle tödlich verlaufen. Somit ist das Blasenkarzinom die siebthäufigste Krebserkrankung weltweit. Histologisch betrachtet ist das Urothelkarzinom die häufigste Art des Blasenkarzinoms. In den USA und Westeuropa sind 90 % der Patienten mit einer Blasenkarzinom-Diagnose an einem Urothelkarzinom erkrankt. Die Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom stellt eine Cisplatin-basierte Chemotherapie dar, wofür jedoch viele Patienten aufgrund von Komorbiditäten, Alter oder Problemen im Harnbereich ungeeignet sind. Die Behandlung solcher Patienten mit einer Carboplatin-basierten anstelle einer Cisplatin-basierten Chemotherapie ist assoziiert mit einer Verschlechterung von zentralen Outcomes. Deshalb wurde für diese Patienten bislang keine Standardtherapie definiert. Das sehr gute Wirk- und Sicherheitsprofil von Pembrolizumab konnte bereits zuvor in Studien zur Behandlung des Melanoms, des Hodgkin-Lymphoms und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) gezeigt werden. Für Patienten mit lokal

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-Therapie in Frage kommen, stellt Pembrolizumab eine dringend benötigte neue Behandlungsoption dar.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, Sampling-Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit und Bereitschaft, eine schriftliche Einverständniserklärung zu unterzeichnen • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung • Histologisch bestätigtes fortgeschrittenes/nicht resezierbares oder metastasierendes Urothelkarzinom • Eine fehlende Eignung für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ergibt sich, falls mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> – ECOG-Leistungsstatus von 2 – Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min aber ≥ 30 ml/min (Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min oder in Dialysebehandlung wurden aus der Studie ausgeschlossen) – Hörverlust: CTCAE v.4 Grad ≥ 2 – periphere Neuropathie: CTCAE v.4 Grad ≥ 2 – Herzfehler der Klasse III nach New York Heart Association (NYHA) • Keine vorangegangene systemische Chemotherapie für die Behandlung eines fortgeschrittenen/ inoperablen oder metastasierenden Urothelkarzinoms <ul style="list-style-type: none"> – Adjuvante Platin-basierte Chemotherapie, gefolgt von radikaler Zystektomie mit einer Rezidivrate > 12 Monaten nach Abschluss der Therapie – Neoadjuvante Platin-basierte Chemotherapie mit einer Rezidivrate von > 12 Monaten nach Abschluss der Therapie (eine niedrig dosierte Chemotherapie verbunden mit einer Strahlentherapie wurde nicht als systemische Chemotherapie angesehen) • Vorliegen einer Gewebeprobe für die Biomarker-Analyse • Vorliegen einer messbaren Erkrankung, definiert nach RECIST 1.1 • ECOG-Leistungsstatus von 0, 1 oder 2 • Adäquate Organfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> – Hämatologische Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mcl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mcl}$ ▪ Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ oder $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ – Nierenparameter: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatinin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder ▪ Gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 30 \text{ ml/min}$ für Personen mit Kreatinin-Level $> 1,5 \times \text{ULN}$ – Leberparameter: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder direktes Bilirubin $\leq \text{ULN}$ für Personen mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ ▪ Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ oder ▪ AST und ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ für Personen mit Lebermetastasen – Gerinnungsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ▪ International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • 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 oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich) • Gebärfähige Frauen müssen gewillt sein, eine empfohlene Verhütungsmethode anzuwenden • Zeugungsfähige Männer müssen gewillt sein, eine empfohlene Verhütungsmethode anzuwenden <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheit, die für eine lokale Therapie geeignet ist, die mit kurativer Absicht verabreicht wird • Aktueller Erhalt einer Prüfintervention oder Teilnahme in einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • 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 • Bekannte voranschreitende andere Malignitäten (Ausnahmen: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, welches einer potentiell kurativen Therapie unterzogen wurde,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder in situ Zervixkarzinom)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasen im zentralen Nervensystem und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit einer früheren Behandlung bei Hirnmetastasen können eingeschlossen werden, vorausgesetzt, sie befinden sich in einem stabilen Zustand, zeigen keine Anzeichen für Neubildungen oder Vergrößerungen von Hirnmetastasen und haben keine Steroide für mindestens 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erhalten (diese Ausnahme gilt nur für Hirnmetastasen nicht für karzinomatöse Meningitis) • Fortwährende Autoimmunerkrankung, die eine systemische Behandlung in den letzten 2 Jahren erforderte (Ersatztherapie wird nicht als Form der systemischen Behandlung erachtet) • Interstitielle Lungenerkrankung oder aktive nicht-infektiöse Pneumonitis • Aktive Infektion, welche eine systemische Therapie erfordert • Vorgegangene, akute Therapie oder Auffälligkeiten in Laboruntersuchungen, welche die Studienergebnisse verzerren könnten • Bekannte psychiatrische Störungen oder Störungen aufgrund von Substanzmissbrauch • Schwangere oder stillende Frauen • Vorbehandelt mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 oder einer Substanz, welche auf einen anderen co-inhibitorischen T-Zellrezeptor ausgerichtet ist (CTLA-4, OX-40, CD137) • 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 • Patienten, deren Familienmitglieder seitens des Studienzentrums oder des Sponsors direkt in die Studie involviert sind.
4	Intervention	200 mg MK-3475 (Pembrolizumab) als intravenöse Infusion alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden Zyklus
5	Ziele	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p>Primäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Anti-Tumoraktivität basierend auf folgenden Endpunkten: <ul style="list-style-type: none"> – Objektive Ansprechrates (RECIST 1.1), ausgewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Objektive Ansprechrates (RECIST 1.1), ausgewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee, von Patienten mit positiver PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 1 %) – Objektive Ansprechrates (RECIST 1.1), ausgewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee, von Patienten mit stark positiver PD-L1-Tumorexpression. <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Anti-Tumoraktivität basierend auf folgenden Endpunkten: <ul style="list-style-type: none"> – Dauer des Ansprechens (RECIST 1.1), ausgewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee – Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (RECIST 1.1), ausgewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee – Gesamtüberleben – Fortschreiten der Krebserkrankung (RECIST 1.1) als relative Häufigkeit, ausgewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee – Gesamtüberleben zu Monat 6 und Monat 12 als relative Häufigkeit • Identifizierung eines Grenzwertes für PD-L1 stark positiv. Untersuchung des Zusammenhangs der PD-L1-Protein-Expression und der Anti-Tumor-Aktivität • Untersuchung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Wirksamkeit/Resistenz-Biomarker-Kandidaten und der Anti-Tumoraktivität getrennt nach PD-L1-Status. • Untersuchung des pharmakokinetischen Profils der Verabreichung von 200 mg Pembrolizumab alle drei Wochen getrennt nach PD-L1-Status • Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) getrennt nach PD-L1-Status • Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D) getrennt nach PD-L1-Status • Evaluierung der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab getrennt nach PD-L1-Status anhand der Objektiven Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und Überleben ohne Fortschreiten der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krebserkrankung.
7	Fallzahlbestimmung	<p>Die geplante Fallzahl wurde anhand des primären Wirksamkeitsendpunktes (Objektive Ansprechrate) für die Patientenpopulation mit einer Tumorexpression von PD-L1 CPS ≥ 10 % durchgeführt.</p> <p>Ausgehend von</p> <ul style="list-style-type: none"> einer Prävalenzrate von 33 % mit PD-L1 CPS ≥ 10 % <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> 100 Patienten für die Bestimmung des PD-L1-Grenzwertes, <p>liegt die Chance bei 88 % mindestens 75 Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 10 % einzuschließen bzw. 99,9 % mindestens 60 Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 10 % einzuschließen, bei einer Fallzahl von 250 Patienten zusätzlich zu den 100 Patienten für die Bestimmung des PD-L1-Grenzwertes.</p>
8	Zuordnungsmethode	Aufgrund des offenen und einarmigen Studiendesigns liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten 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	<p>Analysepopulation: Analysen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden mit Hilfe der All Patients Treated-(APT)-Population durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Alle weiteren Analysen wurden mit Hilfe der FAS Population durchgeführt, welche Patienten umfasst,</p> <ul style="list-style-type: none"> die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> für die mindestens eine Erhebung für patientenberichtete Endpunkte vorlag. <p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Auswertung der Objektiven Ansprechrate erfolgt durch ein unabhängiges Review-Komitee. Zur Analyse wird der exakte Binomialtest herangezogen. <p>Sekundäre Zielkriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgt durch ein unabhängiges Review-Komitee. Zur Analyse werden deskriptive Kennzahlen und die Kaplan-Meier-Methode verwendet. • Die Auswertung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung erfolgt durch ein unabhängiges Review-Komitee. Zur Analyse werden deskriptive Kennzahlen und die Kaplan-Meier-Methode verwendet. • Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgt durch ein unabhängiges Review-Komitee. Zur Analyse werden deskriptive Kennzahlen und die Kaplan-Meier-Methode verwendet. <p>Für die Ermittlung des Grenzwertes für eine hohe PD-L1-Tumorexpression dienen die Daten der ersten 100 eingeschlossenen Patienten (Biomarker Discovery Population).</p> <p>Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 01.09.2016 2. Datenschnitt: 09.03.2017</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Die Studie ist noch laufend.
<p>a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; APT: All Patients Treated; AST: Aspartat-Aminotransferase; CPS: Combined Positive Score; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INR: International Normalized Ratio; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; NYHA: New York Heart Association; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; ULN: Oberer Normwert.</p>		

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

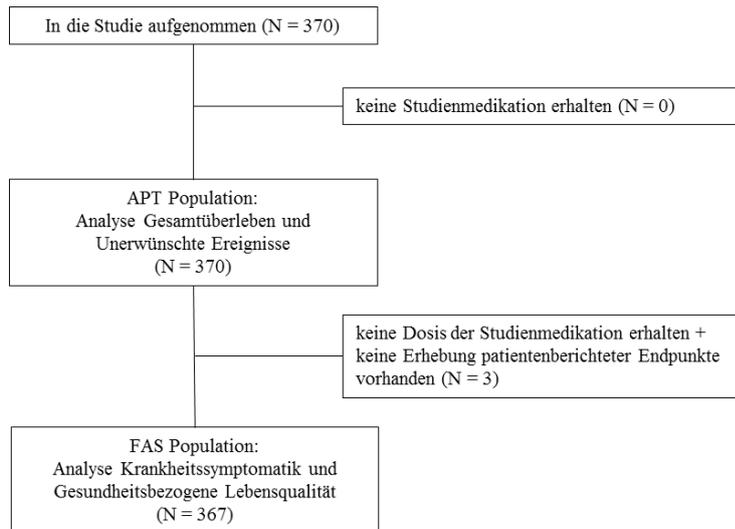


Abbildung 59 (Anhang): Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 052 (31)

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bellmunt et al. 2001 (TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	Eine Machbarkeitsstudie von Carboplatin in Kombination mit Gemcitabin bei „ungeeigneten“ Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkrebs Nicht-randomisierte, offene Machbarkeitsstudie für Gemcitabin/Carboplatin bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelzellkarzinom, welche zum Zwecke einer anschließenden Phase-II/III-Studie durchgeführt wurde.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Vor mehr als einem Jahrzehnt war Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) die Standardtherapie für Urothelzellkarzinom. Da Karzinome des Harntrakts vor allem bei älteren, gebrechlichen Patienten, von denen viele eine verringerte Nierenfunktion und/oder kardiovaskuläre Erkrankung haben, auftreten, ist eine beträchtliche Anzahl der Patienten mit metastasierender Erkrankung ungeeignet für Cisplatin-basierte Chemotherapien. Aufgrund des besseren Toxizitätsprofils wurde Carboplatin als Ersatz für Cisplatin-ungeeignete Patienten und vor allem für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eingesetzt. Zudem wurde Gemcitabin als neuer aktiver Wirkstoff gegen Urothelzellkrebs entdeckt. Gemcitabin ist allgemein gut verträglich und Cisplatin/Gemcitabin-basierte Regime erscheinen vielversprechend für eine Therapie gegen fortgeschrittenen Blasenkrebs. Somit erscheint die Kombination von Carboplatin und Gemcitabin als günstig für Patienten mit schlechtem WHO-(World Health Organization)-Leistungsstatus und/oder verringerter Nierenfunktion. Daher wurde diese Studie mit Gemcitabin/Carboplatin als Machbarkeitsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelzellkarzinom durchgeführt.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch nachgewiesenes Urothelzellkarzinom des Blasentrakts • Fernmetastasen oder Beckenkrankheit nicht empfänglich für eine lokoregionale Behandlung • Ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie aufgrund von WHO-Leistungsstatus 2 und/oder Kreatinin-Clearance unter 1 ml/s • Adäquater Knochenmarkreserve mit einer absoluten Neutrophilenzahl $>1.500 \times 10^6$ Zellen/l und Thrombozytenzahl $>100 \times 10^9$ Zellen/l • Adäquate Leber- und Nierenfunktion (Serum Bilirubin Level $<25,65 \mu\text{mol/l}$, AST $<2,5 \times \text{ULN}$) • Patienten durften eine vorherige Chemotherapie im Rahmen der metastasierenden Erkrankung oder im adjuvante/Neoadjuvante Setting erhalten haben • Es war keine messbare Krankheit erforderlich, um an der Studie teilzunehmen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ungeeignet für die standardisierte Cisplatin-basierte Chemotherapie • Patienten mussten einwilligen, mit der Carboplatin/Gemcitabin-Kombination behandelt zu werden. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringes medizinisches Risiko (WHO-Leistungsstatus 3 oder 4)
4	Intervention	<p>Gemcitabin wurde als feste Dosis von 1.000 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 (als 30-minütige Infusion) in einem 21-tägigen Plan verabreicht.</p> <p>Carboplatin wurde an Tag 1 (als 30-minütige Infusion), nach Gemcitabin zu einer Fläche unter der Konzentrationszeitkurve/ Area Under the Curve (AUC)-Dosis 5 (Dosis-Level 1) verabreicht. Da die angepeilte AUC von 5 als zu toxisch eingestuft wurde, wurde in einer zweiten Kohorte eine angepeilte Carboplatin-AUC von 4,5 (Dosis-Level 2) verwendet.</p>
5	Ziele	Die Studie ist eine Gemcitabin/Carboplatin-Machbarkeitsstudie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelzellkarzinom, welche zum Zwecke einer anschließenden Phase-II/III-Studie durchgeführt wurde.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	Es handelt sich um eine Machbarkeitsstudie zur Definition einer empfohlenen Dosis von Gemcitabin/Carboplatin für eine nachfolgende Phase-II/III-Studie. Des Weiteren sollte die Wirksamkeit und Toxizität einer Behandlung mit Gemcitabin/Carboplatin untersucht werden.
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Keine Angaben.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Studie fand zwischen Juni 1997 und Juli 1998 statt.
<p>a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)</p> <p>AUC: Area Under the Curve; MVAC: Methotrexat+Vinblastin+Doxorubicin+Cisplatin; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

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

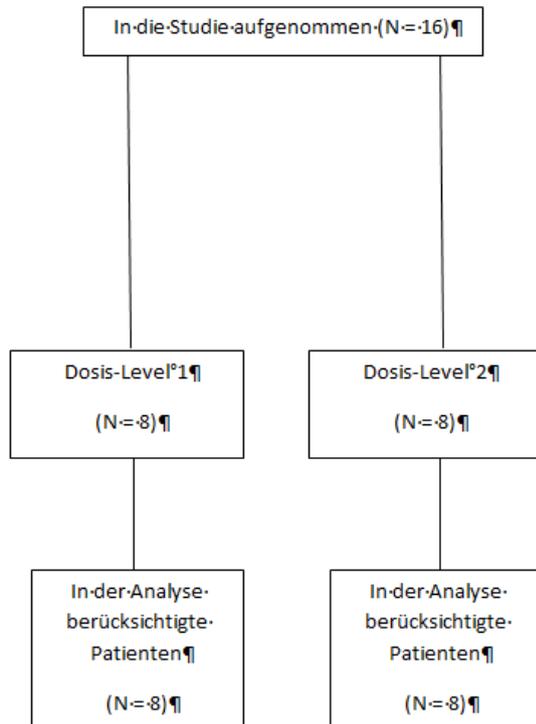


Abbildung 60 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Bellmunt et al. 2001 (20)

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carles et al. 2000 (TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	Titel Zusammenfassung	<i>Carboplatin-Gemcitabin-Behandlung von Patienten mit Transitionalzellkarzinom der Blase und beeinträchtigter Nierenfunktion</i> Multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie, welche die Toxizität unter Behandlung mit Carboplatin bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Blasenkrebs, die vor Studieneinschluss keine Chemotherapie erhalten haben und für eine Therapie mit Cisplatin ungeeignet sind, untersucht.
	Einleitung	
2	Hintergrund	Blasenkrebs ist eine häufige Krebserkrankung in Spanien, die gewöhnlich ältere Patienten mit verminderter Nierenfunktion trifft. Die Entwicklung neuer Kombinationstherapien für derartige Patienten ist daher von entscheidender Bedeutung. Daher wurde diese multizentrische Phase-II-Studie mit Gemcitabin/Carboplatin bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion und lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Blasenkarzinom durchgeführt.
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit T4bN0M0 oder Tx N1–3 M0–1 oder mit einem wiederaufgetretenem histologisch diagnostiziertem Urothelzellkarzinom, das zuvor nicht mit Chemotherapie behandelt wurde • Jünger als 80 Jahre alt • Karnofsky-Leistungsstatus ≥ 50 % • Normale kardiovaskuläre Funktion sowie Leberfunktion • Kreatin-Clearance zwischen 20 und 55 ml/min • Mindestens eine zweidimensional messbare Tumorerläsion <u>Ausschlusskriterien:</u> Es wurden keine Ausschlusskriterien berichtet.
4	Intervention	Die Behandlung bestand aus einer Carboplatin-Dosis, angepasst an die AUC von 5 mg/dl pro Minute unter Anwendung der Formel von Calvert et al. (38) an Tag 1 und Gemcitabin 1.000 mg/m ² an Tag 1 und Tag 8 wenn die absolute Granulozytenzahl größer als 1.500/mm ³ und die Anzahl der Blutplättchen >100/mm ³ war sowie keine Mukositis festgestellt wurde.
5	Ziele	Ziel der Studie war die Untersuchung der Toxizität bei einer Behandlung mit Carboplatin von Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet sind.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Toxizität bei einer Behandlung mit Gemcitabin/Carboplatin anhand von Remission, Ansprechrate, Ort des Ansprechens und mediane Dauer des Ansprechens.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mediane Überlebenszeit
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben.
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	Anteil der Patienten mit kompletter bzw. teilweiser Remission. Ansprechrate mit 95 %-Konfidenzintervall. Medianes Überleben mit 95 %-Konfidenzintervall.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Studie fand zwischen 1997 und 1998 statt.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/) AUC: Area Under the Curve.		

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

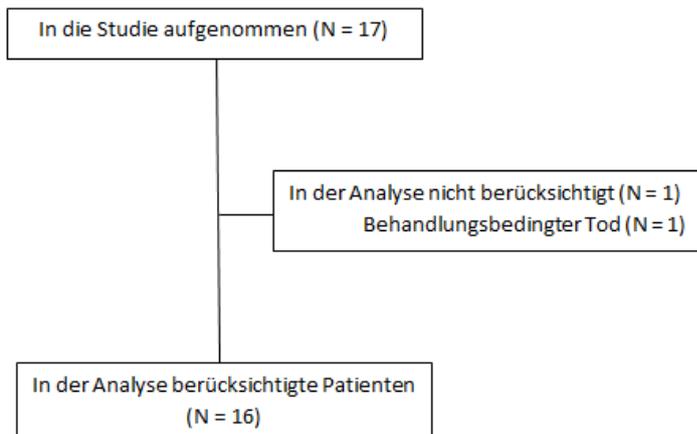


Abbildung 61 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Carles et al. 2000 (21)

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Linardou 2004 (TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Kombination von Gemcitabin und Carboplatin als Erstlinientherapie bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom und denjenigen, bei denen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet ist: Phase-II-Studie der hellenischen kooperativen Onkologie-Gruppe</i></p> <p>Multizentrische, nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Effektivität der Kombination von Gemcitabin und Carboplatin als Primärtherapie bei älteren und Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit fortgeschrittenem Harnblasenkarzinom.</p>
	Einleitung	
2	Hintergrund	<p>Während der letzten 25 Jahre ist die Therapie mit Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (MVAC) für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zur Standardtherapie geworden. Mit dieser Kombination werden Ansprechraten von 40–72 % und mediane Überlebenszeiten von 13 Monaten erreicht. Jedoch wird diese auch mit schweren Toxizitäten in Verbindung gebracht. Daher werden ältere Patienten normalerweise aus MVAC-Studien ausgeschlossen und erhalten in der Praxis nur selten MVAC. Das liegt an einer Vielzahl von altersbedingten Problemen, wie Herz- oder Nierenfunktionsstörungen. Vor allem eine verminderte Nierenfunktion ist ein altersbedingtes Problem, das jedoch auch krankheitsbedingt auftreten kann. Somit ist ein beträchtlicher Teil der Patienten ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie. Carboplatin ist eine wirkungsvolle Alternative bei verminderter Nierenfunktion mit vermeidbarer hämatologischer Toxizität, falls die Dosierung auf der Area Under the Curve (AUC) basiert. Diese multizentrische Phase-II-Studie hat deshalb das Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gemcitabin/Carboplatin bei älteren oder Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Blasenkrebs zu analysieren.</p>
	Methoden	
3	<p>Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem inoperablen oder metastasierendem Harnblasenkarzinom mit zweidimensional messbarer Krankheit • Patienten mussten mindestens eine der folgenden Eigenschaften erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> – Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus von 3 – Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <50 mL/min – Älter als 75 Jahre • Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung • Patienten mit anderen aktuellen oder zurückliegenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bösartigen Tumoren (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs oder radikal herausgeschnittenes Karzinom in situ des Gebärmutterhalses)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasen im zentralen Nervensystem • Schwangerschaft • GFR <30 ml/min • Anzahl weißer Blutkörperchen weniger als $3,5 \times 10^9/l$ • Neutrophilenzahl $<1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozytenzahl $<100 \times 10^9/l$
4	Intervention	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² intravenös über 30 Minuten an Tag 1 und Tag 8 und Carboplatin zu AUC 4 entsprechend der Calvert-Formel (38) intravenös über eine Stunde an Tag 1.</p> <p>Die Behandlung wurde alle 21 Tage wiederholt. Die Patienten nahmen an sechs Zyklen teil, außer bei einem Krankheitsfortschritt oder einer nicht akzeptablen Toxizität.</p> <p>Falls die absolute Neutrophilenzahl geringer als 1.500 oder die Anzahl der Blutplättchen geringer als 100.000 an Tag 1 war, wurde die Behandlung um eine Woche verschoben. Falls sich die Blutwerte nach drei Wochen nicht erholt hatten, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Falls die Berechnung der Kreatinin-Clearance einen Wert geringer als 30 ml/min ergab, wurde die Behandlung um höchstens 2 Wochen verschoben. Falls sich die Werte nicht erholt hatten, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.</p>
5	Ziele	Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität der Kombination von Gemcitabin und Carboplatin als Primärtherapie bei älteren und ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Harnblasenkarzinom.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Zeit bis zum Fortschreiten (Time to Progression, TTP) • Toxizität
7	Fallzahlbestimmung	Die Fallzahl wurde basierend auf der gewählten Bandweite ($\pm 13\%$) des 95 %-Konfidenzintervalls um die aufgestellte Hypothese der Ansprechrates bestimmt. Unter der Annahme, dass eine Ansprechrates von 40 % festgestellt wird, lag das 95 %-Konfidenzintervall für 58 Patienten bei 27 % bis 53 %.
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden	TTP wurde vom Beginn der Behandlung bis zum ersten dokumentierten Datum der Krankheitsprogression berechnet. Das Gesamtüberleben wurde vom Beginn der Behandlung bis zum Datum des letzten Kontakts oder des Todesdatums berechnet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das TTP und die Überlebenskurven zu berechnen. Die Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS durchgeführt.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Studie fand zwischen August 2000 und Mai 2002 statt.
<p>a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)</p> <p>AUC: Area Under the Curve; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MVAC: Methotrexat+Vinblastin+Doxorubicin+Cisplatin; TTP: Zeit bis zum Fortschreiten</p>		

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

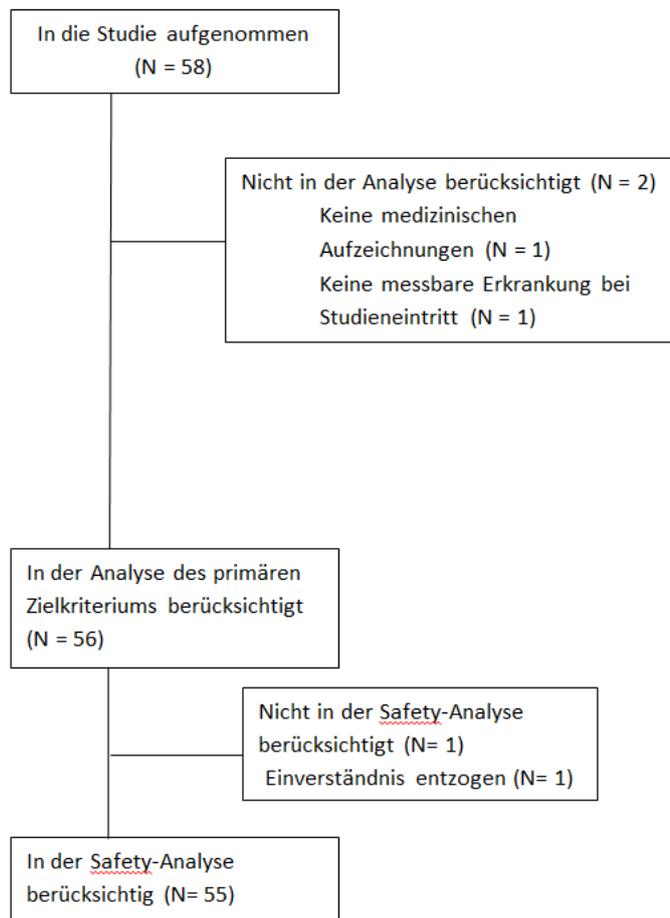


Abbildung 62 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Linardou et al. 2004 (24)

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie De Santis et al 2012 (CONSORT Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie ist die Untersuchung des Unterschiedes von Effektivität und Toxizität zwischen den Behandlungen mit Gemcitabin/ Carboplatin und Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin bei Patienten mit Urothelkarzinom, die ungeeignet für eine Chemotherapie mit Cisplatin sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie ist eine multizentrische randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie der Phase-II/III.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit histologisch bestätigtem Urothelkarzinom des Harntrakts • Nicht herausgenommene Lymphknoten (N+) • Fernmetastasen (M1, Stufe IV) • Inoperabler primärer Blasenkrebs (T3–4) mit messbarer Krankheit definiert nach RECIST • Ungeeignet für eine Chemotherapie basierend auf Cisplatin (definiert durch einen WHO-Leistungsstatus von 2 und/oder beeinträchtigte Nierenfunktion (GFR>30 aber <60 ml/min)) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige zytotoxische oder biologische systemische Behandlung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 29 Zentren in 12 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>M-CAVI-Arm:</u> 30 mg/m² Methotrexat intravenös an Tag 1, 15, 22 (entfallen bei Patienten mit Pleuraerguss oder Aszites bis zur völligen Auflösung). Carboplatin in Milligramm (4,5×[GFR+25]) intravenös über eine Stunde an Tag 1 alle 4 Wochen Vinblastin 3 mg/m² intravenös an Tag 1, 15, 22</p> <p><u>Gemcitabin (GC)-Arm:</u> Gemcitabin 1.000 mg/m² über 30 Minuten Carboplatin in mg (4,5×[GFR+25]) intravenös über</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine Stunde an Tag 1 alle 4 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Lebensqualität • Toxizität
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde angenommen, dass die mediane Überlebensdauer im M-CAVI-Arm 9 Monate betrug. Um einen Anstieg von 50 % des medianen Überlebens im GC-Arm auf 13,5 Monate, basierend auf einem zweiseitigen Log-Rank-Test mit einer Fehlerrate von $\alpha=0,05$ und $\beta=0,2$, zu beobachten, wurde eine Anzahl von 192 verstorbenen Patienten benötigt. Ausgehend davon, dass 85 % der Patienten bis zum Tod beobachtet werden, waren insgesamt 225 Patienten notwendig. Mit einer erwarteten Eintrittsrate von 45 Patienten pro Jahr, würde die benötigte Patientenanzahl innerhalb von 5 Jahren erreicht werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden anhand der Minimierungs-Technik zentral in den EORTC-Hauptsitzen randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert nach WHO-Leistungsstatus, glomerulärer Filtrationsrate und Institution.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Keine Angaben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Angaben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung wurden in den beiden Behandlungsgruppen anhand aller randomisierten Patienten auf Basis einer Intent to Treat-Analyse mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Hazard Ratio verglichen. Für das Gesamtüberleben wurde auch eine Sensitivitätsanalyse bei den Patienten gemäß WHO-Leistungsstatus und GFR durchgeführt. Für die Lebensqualität wurde die Änderung der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand (des Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0) vom Ende des zweiten Zyklus zu Baseline betrachtet. Die Toxizität wurde mittels absoluter und relativer Häufigkeiten betrachtet. Nähere Informationen zur Methodik werden in der Publikation nicht erläutert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Subgruppeanalysen für folgende Subgruppen durchgeführt: Grund für Untauglichkeit für die Cisplatin-Therapie und die Bajorin-Risikogruppen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>M-CAVI-Arm:</u> a) 119 b) 118 c) 119 <u>GC-Arm:</u> a) 119 b) 118 c) 119
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die 238 Patienten wurden zwischen März 2001 und März 2008 für die Studie rekrutiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; GC: Gemcitabin+Carboplatin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; M-CAVI: Carboplatin+Methotrexate+Vinblastin; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; WHO: Weltgesundheitsorganisation

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

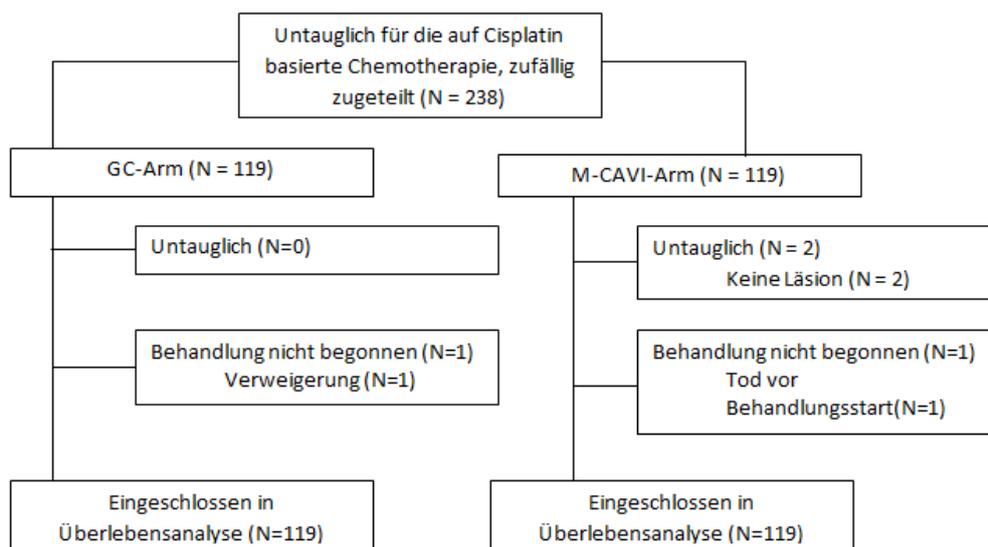


Abbildung 63 (Anhang): Flow-Chart für die Studie De Santis et al. 2012 (17)

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sella et Kovel 2012 (TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Kombination von Gemcitabin und Carboplatin bei Patienten mit Urothelkarzinom, die aufgrund einer beeinträchtigten Nieren- oder Herzfunktion für Cisplatin ungeeignet sind</i></p> <p>Diese retrospektive Studie sollte zeigen, dass eine Kombination von Gemcitabin und Carboplatin die anerkannte Behandlung für Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom ist, wenn diese ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie sind.</p>
	Einleitung	
2	Hintergrund	<p>Cisplatin-basierte Chemotherapien sind seit den späten 1980er-Jahren die Standardtherapie für metastasierende Urothelkarzinome. Jedoch ist etwa die Hälfte der betroffenen Patienten aufgrund einer verminderten Nierenfunktion, reduzierter Leistungsfähigkeit oder Komorbiditäten ungeeignet für eine Cisplatin-basierte Therapie. Eine vorherige große randomisierte Phase-III-Studie hat Gemcitabin/Carboplatin als Standardtherapie für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom etabliert. In der vorliegenden Studie liegt der Fokus auf der Wirksamkeit von Gemcitabin/Carboplatin bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten aufgrund verringerter Nieren- oder Herzfunktion.</p>
	Methoden	
3	<p>Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit histologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom der Harnwege ohne die Möglichkeit eines kurativen operativen oder radiotherapeutischen Eingriffs und mit messbarer Erkrankung definiert durch die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). • Ungeeignet für Cisplatin definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> – Kreatinin-Clearance <60 ml/min oder kardiale Auswurfleistung <50 % oder aktive Herzschämie belegt durch nukleare Untersuchungen. • Erwartete Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen und Karnofsky-Leistungsstatus ≥ 40 % • Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie war erlaubt, wenn sie 6 Monate vor Beginn der Studie abgeschlossen wurde • Weiße Blutzellen >3.500/μl • Absolute Neutrophilenzahl >1,5$\times 10^3$/μl • Blutplättchen >125$\times 10^3$/μl • Bilirubin-Level $\leq 1,6$–7,0 mg/dl • Einverständnis für alle Studienanforderungen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hirnmetastasen oder andere zentrale Nervensystemläsionen • Weitere bösartige Tumore, mit Ausnahme von geheiltem Basalzellen-Hautkrebs oder in situ Karzinom des Gebärmutterhalses • Schwangerschaft
4	Intervention	<p>Gemcitabin 1.000 mg/m² intravenös über 30 Minuten an Tag 1 und Tag 8, kombiniert mit Carboplatin AUC=4,5 an Tag 1 alle 3 Wochen.</p> <p>Fortsetzung der Behandlung bis eine Krankheitsprogression oder nicht tolerierbare Toxizität festgestellt wurde.</p>
5	Ziele	Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von Gemcitabin/Carboplatin bei Patienten mit metastasierendem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ungeeignet sind.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung • Gesamtüberleben
7	Fallzahlbestimmung	<p>Die Fallzahl basierte auf der Ansprechrates. Die kleinste Ansprechwahrscheinlichkeit wurde auf 20 %, die größte auf 40 % gesetzt.</p> <p>Laut Literatur (39) liegt die Fallzahl bei 23 Patienten bei einer Bandbreite der Ansprechrates von 20 % bis 40 %.</p>
8	Zuordnungsmethode	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Die Studie war nicht verblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Es wurden absolute und relative Häufigkeiten, sowie mediane Überlebenszeiten dargestellt. Nähere Informationen zur Methodik werden in der Publikation nicht erläutert.</p> <p>Für Gesamtüberleben wurden Subgruppenanalysen gemäß Risikogruppen (Memorial Bajorin's Prognostic Groups) dargestellt.</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben.
a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)		
AUC: Area Under the Curve; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.		

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

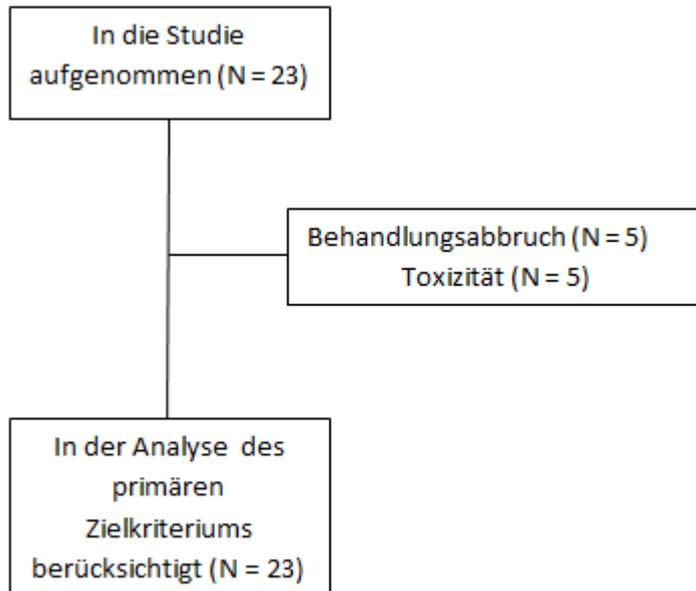


Abbildung 64 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Sella et Kovel 2012 (25)

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kim et al. 2015 (TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Titel und Zusammenfassung	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>Gemcitabin plus Split-Dosis Cisplatin als eine möglicherweise vielversprechende Alternative zu Gemcitabin plus Carboplatin für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom</i></p> <p>Ziel der Studie ist der Vergleich der zwei Behandlungen Gemcitabin/Carboplatin (GC) und Gemcitabin plus Split-Dosis Cisplatin (GC-S) für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom hinsichtlich klinischer Ergebnisse, Nephrotoxizität und anderer unerwünschter Ereignisse.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Das Urothelzellkarzinom ist der häufigste Krebstyp des Harntrakts, wie Nierenbecken, Harnleiter und Blase. Cisplatin ist die Basis der Standardtherapie für fortgeschrittene oder metastasierende Urothelzellkarzinome. Leider ist ein beträchtlicher Teil der Patienten aufgrund einer beeinträchtigten Nierenfunktion verursacht durch die Erkrankung, einer reduzierten Leistungsfähigkeit, eines kongestiven Herzfehlers oder fortgeschrittenen Alters ungeeignet für eine Behandlung mit Cisplatin. Für diese Patienten werden Carboplatin-basierte Therapien wie Gemcitabin/Carboplatin angewendet, da diese eine reduzierte Nephrotoxizität und weniger Nebenwirkungen aufweisen. Jedoch sind die klinischen Resultate für das Urothelzellkarzinom bei Carboplatin-basierten Therapien schlechter als bei Cisplatin-basierten Therapien. Daher ist das Ziel dieser Studie, die zwei Behandlungen Gemcitabin/Carboplatin (GC) und Gemcitabin plus Split-Dosis Cisplatin (GC-S) für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom hinsichtlich klinischer Ergebnisse, Nephrotoxizität und anderer unerwünschter Ereignisse zu vergleichen.</p>
Methoden		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p>Für die retrospektive Analyse wurden eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelzellkarzinom • Behandlung mit GC oder GC-S zwischen April 2011 und August 2014 im Neoadjuvante, adjuvante oder palliativen Setting • Cisplatin-Untauglichkeit definiert durch eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> – GFR ≤ 60 ml/min/1,73 m² berechnet durch MDRD- (Modification of Diet in Renal Disease) Formel – ECOG-Leistungsstatus 2 – Schlechte Herzfunktion, die die Hydratation einer Standarddosis Cisplatin ausschließt <p>Es wurden keine Ausschlusskriterien berichtet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention	<p><u>GC:</u> Gemcitabin wurde als feste Dosis von 1.000 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 (als 30-minütige Infusion) alle drei Wochen verabreicht. Carboplatin wurde an Tag 1 zu einer Area Under the Curve (AUC)-Dosis 4,5 alle drei Wochen verabreicht.</p> <p><u>GC-S:</u> Gemcitabin wurde als feste Dosis von 1.000 mg/m² an Tag 1 und Tag 8 (als 30-minütige Infusion) alle drei Wochen verabreicht. Cisplatin wurde an Tag 1 und 2 zu einer Dosis von 35 mg/m² alle drei Wochen verabreicht.</p>
5	Ziele	Ziel der Studie ist der Vergleich der zwei Behandlungen Gemcitabin/Carboplatin (GC) und Gemcitabin plus Split-Dosis Cisplatin (GC-S) für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom hinsichtlich klinischer Ergebnisse, Nephrotoxizität und anderer unerwünschter Ereignisse. Da es sich um eine retrospektive Studie mit geringen Patientenzahlen handelt, sollte diese Studie mehr als zur Hypothesenbildung beitragend angesehen werden.
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Kreatininsерums und GFR während der ersten zwei Behandlungszyklen <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nierenfunktion über sechs Zyklen hinweg Ansprechen auf die Behandlung Toxizität
7	Fallzahlbestimmung	Keine Angaben
8	Zuordnungsmethode	<p><u>GC-Arm:</u> Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die mit GC behandelt wurden.</p> <p><u>GC-S-Arm:</u> Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom, die mit GC-S behandelt wurden.</p>
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Die Veränderung des Kreatininsерums und GFR während der ersten zwei Zyklen wurde anhand eines gemischten linearen Modells analysiert. Bei verletzter Annahme der Sphärizität wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels des exakten Fisher-Tests analysiert. Die Toxizität zwischen den Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Test und exaktem Fisher-Test verglichen. Ein Ergebnis galt als statistische signifikant, wenn der p-Wert <0,05 war.</p> <p>Unterschiede der Patientencharakteristiken zwischen den zwei Gruppen wurden anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben und des Pearson Chi-Quadrat-Tests analysiert.</p> <p>Alle Analysen wurden mit PASW Statistics Version 20 ausgeführt.</p>
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13	Aufnahme / Rekrutierung	Die Patienten wurden zwischen April 2011 und August 2014 behandelt.
<p>a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)</p> <p>AUC: Area Under the Curve; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GC: Gemcitabin+Carboplatin; GC-S: Gemcitabin+Split-Dosis Cisplatin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.</p>		

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

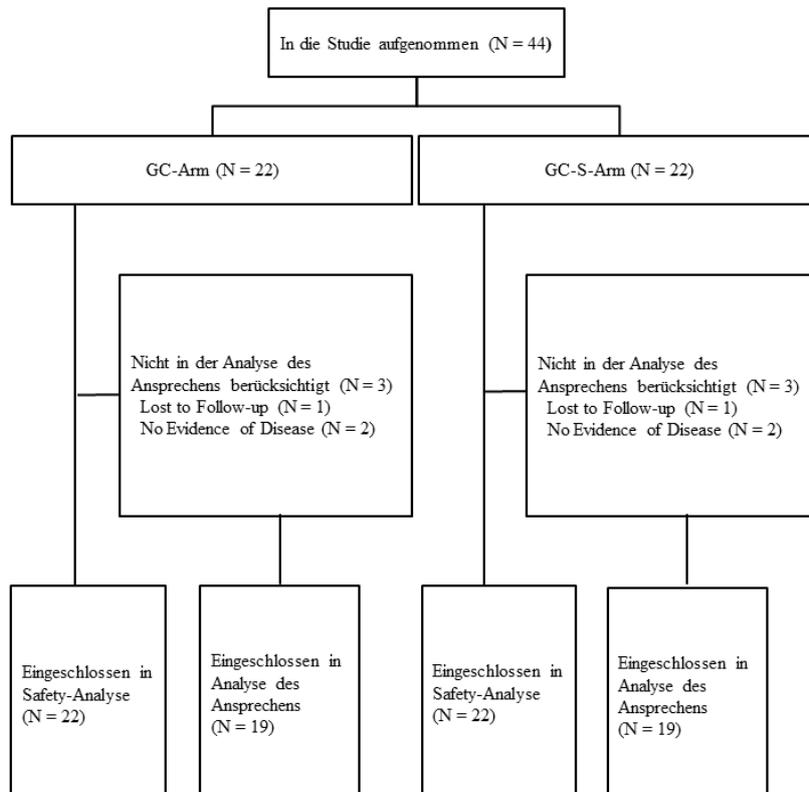


Abbildung 65 (Anhang): Flow-Chart für die Studie Kim et al. 2015 (23)

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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie KEYNOTE 052

Studie: KEYNOTE 052

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp., Studienbericht KEYNOTE 052 (P052V01MK3475): A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer (31)	KEYNOTE 052

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:

Offene Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Bellmunt et al. 2001

Studie: Bellmunt et al. 2001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A feasibility study of Carboplatin with fixed dose of Gemcitabine in 'unfit' patients with advanced bladder cancer (20)	Bellmunt et al. 2001

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:

Offene Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben**

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Carles et al. 2000

Studie: Carles et al. 2000

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Carboplatin-Gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function (21)	Carles et al. 2000

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:

Offene Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unzureichende und unklare Darstellung

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Linardou et al. 2004

Studie: Linardou et al. 2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Gemcitabine and Carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for Cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: phase II study of the hellenic co-operative oncology group (24)	Linardou et al. 2004

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:

Offene Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie De Santis et al. 2012 (EORTC)

Studie: De Santis et al. 2012 (EORTC)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Randomized Phase II/III trial assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for Cisplatin-based chemotherapy: EORTC Study 30986 (17)	De Santis et al. 2012 (EORTC 30986)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

Unklar.Basierend auf den Angaben in der Publikation kann nicht beurteilt werden, ob eine verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte bzw. der Patient oder die behandelte Person verblindet waren.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben**

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unklar.

Basierend auf den Angaben in der Publikation kann nicht beurteilt werden, ob eine verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte bzw. der Patient oder die behandelte Person verblindet waren.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unklar.Basierend auf den Angaben in der Publikation kann nicht beurteilt werden, ob eine verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte bzw. der Patient oder die behandelte Person verblindet waren.

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

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unklar.

Basierend auf den Angaben in der Publikation kann nicht beurteilt werden, ob eine verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte bzw. der Patient oder die behandelte Person verblindet waren.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik

Endpunkt nicht berichtet.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht berichtet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben in der Publikation, ob die Studie offen oder verblindet war.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unklar.

Basierend auf den Angaben in der Publikation kann nicht beurteilt werden, ob eine verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte bzw. der Patient oder die behandelte Person verblindet waren.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Sella et Kovel 2012

Studie: Sella et Kovel 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Combination of Gemcitabine and Carboplatin in urothelial cancer patients unfit for Cisplatin due to impaired renal or cardiac function (25)	Sella et Kovel 2012

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:

Offene Studie ohne Vergleichsgruppe.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

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:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da einarmige Studie.

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Kim et al. 2015

Studie: Kim et al. 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma (23)	Kim et al. 2015

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:

Retrospektive Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben**

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da retrospektive Studie.

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da retrospektive Studie.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt nicht erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

- 1. Verblindung der Endpunkterheber**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie.

- 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da retrospektive Studie.

- 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**
 ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**
 ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da retrospektive Studie.

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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
